Tome 190 — Octobre — N° 7 2006

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
http://www.academie-medecine.fr

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioresearch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).

sommaire

Séance consacrée à la « Santé publique »

1327 **La Haute Autorité de Santé (HAS)**
The French National Authority for Health
Laurent Degos

1339 **La Direction générale de la santé aujourd'hui (DGS)**
The Direction générale de la santé today
Didier Houssin

1351 Les objectifs et les réalisations de la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM)
WWWWW
André Govaerts

1353 L'École nationale de la santé publique 1962-1966
The French National Public Health School 1962-1966
Jean Sénécal

1361 Construire l'École des hautes études en santé publique (EHESP)
Build the ehesp
Jacques Hardy

1375 L'enseignement de la santé publique en France : objectifs et perspectives
Public Health Education in France : challenges and future perspectives
Jean-Louis Salomez, Gérard Dubois

Séance thématique « Nouvelles stratégies dans les maladies du cartilage »

1383 Introduction
Monique Adolphe

1385 Les glycosyltransférases chondrocytaires : nouvelles cibles pharmacologiques pour les atteintes dégénératives du cartilage articulaire ?
Chondrocyte glycosyltransferases : new pharmacological targets for degenerative diseases of articular cartilage ?
Jacques Magdalou, Mohamed Ouzzine, Patrick Netter, Sylvie Fournel-Gigleux

1399 Biomatériaux et thérapie cellulaire dans les maladies du cartilage
Biomaterials and cell therapy in cartilage disorders
Daniel Herbage, Hanane Chajra, Laurent Galois, Anne-Marie Freyria, Frédéric Mallein-Gerin

1411 Traitements ciblés anti-cytokines dans l'arthrose
Targeted anti-cytokine therapies for osteoarthritis
Xavier Chevalier, Bénédicte Mugnier, Gilles Bouvenot

1421 La leptine : un lien entre obésité et arthrose ?
Leptin : a link between obesity and osteoarthritis ?
Bernard Terlain, Nathalie Presle, Pascale Pottié, Didier Mainard, Patrick Netter

1439 Utilisation du greffon cartilagineux (ou ostéocartilagineux) costal en reconstruction articulaire
Articular reconstructions by a costochondral grafting (or osteochondral costal grafting)
Yves Tropet, Daniel Lepage, David Gallinet, Laurent Obert, Patrick Garbuio, Philippe Vichard

1459 Nouvelles approches en imagerie du cartilage
New developments in cartilage imaging
Jean-Denis Laredo

1475 Conclusion
Charles-Joël Menkès

Communications

1479 Appareil génital féminin et sport de haut niveau
The female urogenital system and high level sports
Gilles Crépin, Jacques Biserte, Michel Cosson, Franck Duchene

1495 Analyse d'une série de 100 résections veineuses mésentérico-portales au cours des exérèses pancréatiques
Analysis of series of 100 mesenterico-portal vein resections during pancreatic resection
Daniel Jaeck, Philippe Bachellier, Elie Oussoultzoglou, Maxime Audet, Edoardo Rosso, Philippe Wolf

1511 Les leucotriènes : des cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des maladies cardiovasculaires
Leukotrienes : potential therapeutic targets in cardiovascular diseases
Magnus Bäck

Information

1523 Avis du Conseil Economique et Social sur la coopération sanitaire française dans les pays en développement
Marc Gentilini

Rapport

1533 06-12
Le diagnostic en médecine : histoire, mise en œuvre présente, perspectives
Medical diagnosis : past, present and future
Pierre Godeau et Daniel Couturier (au nom d'un groupe de travail)

Communiqué

1551 A propos de la proposition de loi relative à la possibilité de lever l'anonymat des donneurs de gamètes
Georges David (au nom d'un groupe de travail)

Vie de l'Académie

1561 Actes

Recommandations aux auteurs

1578 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1579 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1327-1338, séance du 3 octobre 2006

Séance consacrée à la santé publique

La Haute Autorité de Santé

Mots-Clés : France. Programme national santé. Réglementation gouvernementale. Mécanismes remboursement. Évaluation médicament. Guides de bonne pratique. Garantie qualité soins.

The French National Authority for Health

Key-words (Index Medicus) : France. National health programs. Government regulation. Reimbursment mechanisms. Drug evaluation. Practice guidelines. Quality assuranc, health care.

Laurent DEGOS*

RÉSUMÉ

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique qui donne des avis au Gouvernement, au Parlement et aux caisses d'assurance maladie sur les produits et actes médicaux en vue du remboursement et de la fixation des prix. Elle fournit également des outils aux professionnels pour une meilleure qualité, élaborant des recommandations de bonne pratique, certifiant, agréant, labellisant ce qui apporte de la qualité en santé. La Haute Autorité est une référence en qualité de la santé et a l'ambition d'agir sur les déterminants des comportements pour plus de qualité et d'efficience.

SUMMARY

The French National Authority of Health (HAS) is an independent and scientific public body assessing healthcare technologies and procedures for reimbursement and pricing. It also produces tools (guidelines, certificates, agreements and labels) designed to help healthcare professionals provide treatments of better quality and efficiency.

Créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie, la Haute Autorité de Santé, a été mise en place le 1er janvier 2005. Autorité publique à caractère scientifique, elle vise à promouvoir une régulation par la qualité et pour une meilleure qualité des soins et de l'organisation des soins.

---

* Président de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Tirés à part : Professeur Laurent Degos. HAS 2 Avenue du Stade de France. F 93218 Saint Denis La Plaine Cedex. www.has-sante-fr.

La Haute Autorité de Santé produit des avis et des recommandations de façon indépendante et scientifique comme le fait l'Académie nationale de médecine. Nous sommes donc dans une même perspective tout en ayant des attitudes complémentaires et non conflictuelles, comme l'ont prouvé récemment nos travaux sur la déclaration des événements à risque pour plus de sécurité du patient.

La Haute Autorité de santé apporte des avis aux décideurs, Gouvernement et Parlement, ainsi qu'aux financeurs, les caisses d'assurance maladie. Pour le Ministre de la santé, elle émet des avis sur l'évaluation du service médical rendu des produits — médicaments et dispositifs — pris un à un ou considérés par classe thérapeutique, en vue du remboursement, et sur l'amélioration du service médical rendu pour la fixation du prix par le comité économique des produits de santé. Plus de quatre cents médicaments nouveaux et anciens sont évalués chaque année. Cent dispositifs nouveaux évalués auxquels il faut ajouter la mise en place de l'évaluation de 50 000 produits répartis en 3 000 lignes génériques, travail considérable qui va s'étaler sur plusieurs années. La Haute Autorité de Santé fait ces mêmes évaluations de service médical rendu et d'amélioration du service médical rendu sur tous les actes, pour les caisses d'assurance maladie, en vue de leur inscription au remboursement. Elle définit aussi le périmètre de biens et services remboursables dans la prise en charge des maladies de longue durée et coûteuses. Ces avis sur les conditions de remboursement expriment son rôle d'évaluateur de la qualité intégrant le progrès thérapeutique pour plus de performance c'est-à-dire d'efficacité, d'équité et de solidarité.

La Haute Autorité apporte des outils d'amélioration de la pratique pour les professionnels de santé. Elle évalue les stratégies de santé, dans le même esprit que l'Académie nationale de médecine. Cependant, elle ne se limite pas aux seuls médecins et à leurs pratiques. Elle élabore avec les professionnels de santé des recommandations de bonne pratique suivant différentes méthodes, longues ou rapides, avec double comité d'experts, l'un qui fait, l'autre qui relit, basées sur des données prouvées, ou par consensus d'experts, ou par des conférences de consensus ou encore par des auditions publiques lorsqu'il existe des incidences sociales. Le résultat, le degré de confiance, est exprimé en grade et sert de base pour les outils d'évaluation des pratiques. Nous nous appuyons sur une démarche participative et nous proposons notre concours par la mise à disposition de bases de données, et d'une méthodologie stricte.

Nous voyons déjà une cohérence entre la première mission d'évaluation des produits et des actes en vue du remboursement qui sert de base de données à l'évaluation des stratégies thérapeutiques et aux recommandations de bonnes pratiques, celles ci étant le socle des référentiels pour la régulation en santé.

La Haute Autorité a aussi un rôle de certificateur. Elle certifie les trois mille établissements de soins, elle met en place l'évaluation des pratiques professionnelles, de tous les médecins aujourd'hui, et sans doute demain de toutes les professions de santé, dentistes, masseurs kinésithérapeutes, infirmiers, et même — pourquoi-pas ? — managers, la certification des logiciels d'aide à la prescription, la certification de

la visite médicale, l'accréditation des équipes médicales, et peut être d'autres certifications comme les sites santé sur internet suivant les missions que lui confère la loi. Pour cela, soit elle est organisme opérateur, comme pour la certification des établissements de soins, soit elle agrée des organismes certificateurs suivant ses référentiels, ce qui est la tendance pour les nouvelles activités.

Enfin, la Haute Autorité informe les professionnels et le grand public sur le bon usage et les bonnes stratégies médicales.

En effet la Haute Autorité a l'ambition d'être une référence scientifique au sein du système de santé, et d'agir en profondeur sur les comportements pour plus de qualité et d'efficience.

Je ne crois pas que le principal problème auquel notre système de santé est confronté soit d'ordre financier. Ne vous méprenez pas, je connais l'ampleur des difficultés de l'assurance maladie, des acteurs médicaux et des établissements de santé. Il est certes nécessaire de poursuivre notre effort collectif pour renforcer la responsabilité des acteurs et l'efficience de notre système. Simplement, je crois que notre principal défi est de répondre à la perte de sens et de repères des acteurs en redéfinissant le rôle, les devoirs mais aussi les droits des professionnels de santé et des patients vis-à-vis de la société.

Les patients, les financeurs et les professionnels de santé tout en reconnaissant les résultats de notre système de santé expriment vis-à-vis de lui une forte insatisfaction. Les réformes successives n'ont pas permis de réconcilier le système avec ses acteurs.

La Haute Autorité ne prétend évidemment pas répondre à elle seule à ces insatisfactions. Il ne lui appartient pas, en particulier, de changer les principes fondamentaux de notre organisation des soins ou de résoudre des problèmes dont la source n'est pas dans la qualité des acteurs ou des structures.

En revanche, elle a la volonté d'apporter, dans son domaine de compétence, des réponses fondées sur une analyse scientifique. Son action trouve sa légitimité dans le fait que la Haute Autorité se situe au centre des tensions entre des logiques contradictoires qui animent les acteurs :

— celle du patient, qui est aussi citoyen et cotisant, attendant le meilleur résultat en termes d'état de santé et demandant un accès rapide au progrès médical parfois même avant l'évaluation scientifique ;
— celle du professionnel de santé qui, engagé dans une relation de confiance avec son malade, souhaite une liberté d'action alors qu'il est soumis à des exigences croissantes émanant de la collectivité ;
— celle du financeur qui recherche le plus haut niveau de résultat collectif compte tenu des ressources qui sont allouées au secteur de la santé et souhaite instaurer des normes au travers d'accords ou de conventions ;
— celle du décideur, enfin, attentif aux événements sociaux et qui ressent donc le besoin de hiérarchiser les priorités.

La démarche scientifique, qu'elle soit médicale, économique, sociale ou humaine, elle seule, garantit la pertinence de la décision face à la multiplicité des facteurs d'influence.

La tension entre les différents points de vue, tous aussi valables, légitime donc la présence de la Haute Autorité. Trouver un équilibre dans le déséquilibre est une gageure, sachant que la mise en place de règles définies et définitives serait un vœu pieux, qui n'est pas applicable en santé, car le progrès médical rend instables et le soin et l'organisation des soins.

La Haute Autorité a choisi de s'appuyer sur cette interdépendance en faisant intervenir tous les acteurs pour harmoniser les points de vue et trouver le chemin commun préparant ainsi une prise de décision acceptable par tous.

Face au jugement démocratique, après la décision, soit par le juge, soit par le peuple à travers le vote ou la rue, les avis d'une organisation indépendante qui fait autorité, avant la décision, peuvent permettre d'éviter les conflits. Le conseil est une aide appréciable à la décision, pourvu qu'il soit indépendant, scientifique, juste et responsable. L'Académie connaît bien ce rôle de conseil avant la décision qui donne au décideur une assise scientifique. La Haute Autorité cherche en plus à placer la discussion démocratique, éclairée par des arguments scientifiques, avant la décision pour éviter les mouvements et pressions après la décision. Cependant les logiques scientifiques médicales, économiques, sociales, et humaines sont parfois conflictuelles et leur harmonisation peut mettre du temps.

C'est là, pour nous, que réside la « raison d'être » principale d'une autorité publique indépendante. C'est pour cela que le législateur, dans sa sagesse, a choisi de faire de la Haute Autorité un organisme indépendant et principalement consultatif. C'est par le biais de nos avis scientifiques et non par la décision et la sanction que nous pourrons être régulateurs et référence en qualité.

L'autre atout de la Haute Autorité, pour donner des repères et des références aux acteurs, est une vision transversale et large du système de santé, comme je vous l'ai montré précédemment. Vision globale qui constitue d'ailleurs une spécificité française puisque les institutions européennes homologues, comme par exemple le NICE en Angleterre et l'IQWIG en Allemagne, avec qui nous avons des accords méthodologiques, ne couvrent pas un champ aussi large, se limitant aux évaluations des produits, et à l'émission de recommandation de bonnes pratiques.

J'en viens maintenant à notre deuxième ambition : agir sur les déterminants des comportements pour plus de qualité et d'efficience

Si le fait est ancien, l'accent mis sur l'existence d'un déficit de nos systèmes de santé en matière de qualité est récent. Il représente désormais un axe de réflexion de la communauté médicale. Le nombre d'articles publiés dans les grandes revues médicales internationales constitue un témoignage fort de cette prise de conscience ; je souhaiterais d'ailleurs que vous m'aidiez à développer les publications dans les

revues internationales de chercheurs français qui sont pour l'instant quelque peu sous représentés.

Parmi ces études françaises, l'étude sur les événements indésirables graves liés aux soins (ENEIS), a démontré leur grande fréquence. Ces événements indésirables graves survenus en ville ou à l'hôpital représentent 4 % des causes d'hospitalisations en France ; soit l'événement indésirable grave tous les cinq jours dans un service de trente lits en médecine ou en chirurgie. La moitié de ces événements sont évitables. Ils sont, dans leur grande majorité, associés à des défauts de coordination entre professionnels ou de communication avec les patients.

On sait par ailleurs que cette non qualité à un coût. Sur la base du rapport de l'Anaes de 2003, on peut estimer ce coût à 15 % des dépenses hospitalières. Il s'agit évidemment d'un ordre de grandeur et non pas d'une estimation scientifique. L'une des difficultés étant, comme je l'ai rappelé, le faible nombre d'études dans ce domaine.

Pour s'attaquer à la non qualité, différentes méthodes sont envisageables :

— la norme
— la sanction
— le changement de comportement.

La norme est utile pour arrêter les règles minimales en matière de sécurité mais encore faut-il s'assurer qu'elle soit adaptée, limitée à son objet et applicable. Nous savons bien qu'en la matière notre tradition a plutôt tendance à pêcher par excès que par omission. La relation entre le professionnel de santé et le malade, relation de sujet à sujet, peut-elle être objet de norme ? Certes non ! Cependant, le troisième pôle, institution ou organisme, ayant à charge d'objectiver cette relation, transforme le professionnel en producteur d'actes et le malade en objet regardé. Nous cherchons à apporter de la raison tout en veillant à ce que l'on ne change pas le sujet en objet. Chaque situation, chaque patient, chaque contexte d'une maladie est différent. C'est pourquoi nous élaborons pour les professionnels des recommandations et des guides et non des normes. On ne peut normer un homme.

La sanction ne peut pas être érigée en règle générale de gouvernance. Elle ne peut concerner que des comportements marginaux. Nous savons que l'immense majorité des professionnels ont à cœur de donner toute leur compétence et leurs savoir-faire au bénéfice du patient. La recherche permanente de la faute, de l'erreur et de la sanction est peu efficace et aboutit à un système inquisitorial, source de méfiance et de procès. Or les soins sont avant tout fondés sur la confiance.

La troisième méthode, qui est celle de la Haute Autorité de Santé, consiste à s'appuyer sur le changement de comportement. Cette méthode a aussi ses exigences. D'abord elle exige de la durée, durée peu compatible avec le temps politique et qui explique aussi notre statut d'autorité indépendante avec un Collège disposant d'un mandat de six ans. Ensuite, le changement de comportement est un processus complexe, et d'ailleurs pas assez étudié par les chercheurs, et ce processus ne se

décrète pas. Il faut de la conviction, il faut également s'appuyer sur différents outils et leviers, jouer la synergie des acteurs plutôt que d'aviver des oppositions stériles.

Je commencerai par la synergie des acteurs. C'est un facteur clef du changement de comportement comme l'a bien montré l'exemple de l'action sur les antibiotiques. Nous entreprenons une action collective pour diminuer la iatrogénicité par polymédication des sujets âgés, débutant par les psychotropes. Bon nombre de personnes prennent deux voir plus de benzodiazepines, prennent trois voir plus de psychotropes incluant des benzodiazépines, des antidépresseurs et autres médicaments.

Sur la mise en place d'actions concertées, il faut bien dire que la complexité institutionnelle n'aide pas toujours mais nous faisons le pari de la complémentarité et de notre situation d'autorité publique indépendante. C'est ce que nous avons fait pour la mise en place de l'évaluation des pratiques professionnelles avec l'Ordre des médecins, les trois conseils de la formation médicale continue, les unions régionales des médecins libéraux et les différentes conférences médicales des établissements de santé. Notre objectif est de rechercher la cohérence et non pas de dicter leur conduite aux acteurs.

Alors que certains voudraient que la Haute Autorité provoque des réactions ou entre en conflit avec des instances officielles ou représentatives, soi-disant pour être plus visible, nous recherchons non pas le consensus mais l'appropriation et l'engagement autour d'objectifs partagés, seuls vecteurs d'un changement de comportement certes progressif mais mieux assimilé, comme tous les bons apprentissages. La visibilité n'est pas dans l'apparence mais dans la présence.

Ensuite, nous nous appuyons sur notre approche scientifique de l'appropriation. Nous avons donc choisi de prendre notre temps et de tirer d'abord les leçons des échecs précédents. Notre approche consiste à tester et à rechercher les voies et moyens d'une meilleure appropriation par les acteurs de nos productions. Elle consiste également à fixer des priorités. Il s'agit d'abord du médicament avec les fiches de bon usage pour les nouvelles spécialités ou les classes thérapeutiques. Il s'agit aussi des démarches de certification qui visent à améliorer la qualité de l'information, et notamment, celle des logiciels d'aide à la prescription. Nous insistons dans ce cadre pour inclure des rappels ou reminders, méthode qui a été rapportée comme la plus adéquate. Il s'agit enfin des fiches de synthèse des recommandations et des guides pour les médecins et les patients concernant les affections de longue durée. La pluralité des approches conditionne le changement de comportement.

Je rappellerai ici, car là est le cœur de notre raison d'être, dans la perspective d'une maîtrise non pas comptable mais médicalisée, les actions menées en matière d'adaptation de la pratique professionnelle, et de l'organisation des soins face au progrès médical.

L'accès aux résultats du progrès auquel nous aspirons tous pour une meilleure santé et une meilleure qualité des soins, aiguise les tensions, provoque de nouveaux déséquilibres, induit des situations nouvelles, multiplie ou modifie les zones

d'influence. Le rôle de régulateur et de référence n'en est que plus indispensable. Entre demande de profit pour ceux qui apportent le progrès et l'exigence d'efficience due au financement solidaire, entre la demande de liberté et de créativité des applicateurs professionnels et les règles de bon usage, entre l'innovation dans la fabrication et le progrès réel en termes de durée et de qualité de vie, entre une demande d'accès à de nouvelles thérapies avant toute réelle évaluation et les protestations des citoyens devant des risques non détectés par des études préalables, le progrès est à la fois demandé et suspecté, favorisé et bridé. Du seul fait de son existence, il déplace les équilibres et les alliances.

La Haute Autorité a tout d'abord répondu à cette situation complexe en proposant des règles non pour stabiliser les comportements et les situations mais, au contraire, pour inciter à l'adaptation et à la flexibilité, alors que certains partenaires de ce jeu à plusieurs au mieux se figeaient dans leurs habitudes, ou, au pire tentaient de défendre leurs privilèges ou rentes de situation. Il faut du courage pour s'attaquer aux bastions des traditions et des habitudes. Il faut aussi de la patience, de la concertation, du temps pour convaincre et mêler les points de vues. Là encore, cette exigence du temps long de la concertation, légitime la Haute Autorité, à l'écart des influences partisanes ou des événements politiques.

Le changement de comportement est donc le premier objectif des actions menées en matière de pratique professionnelle, d'établissement de santé, de produits, de prise en charge de maladie et de métier.

L'évaluation des pratiques médicales (EPP) est au centre de notre action pour faire évoluer les comportements. Quelle révolution ! Les deux cent mille médecins seront tous engagés dans des programmes d'évaluation dans les cinq ans qui viennent. Tous les partenaires se sont mis d'accord, plus de cinquante organismes sont agréés par la Haute Autorité ou en passe de l'être d'ici quelques semaines et près de mille médecins ont été formés et habilités par elle. Et nous souhaitons étendre cette démarche aux autres professions médicales et paramédicales sans oublier les directeurs et cadres administratifs.

Le but de l'évaluation des pratiques professionnelles, en interaction avec la formation médicale continue (FMC), est la recherche d'une meilleure efficacité de l'activité médicale. En réalité, cette recherche permanente d'amélioration de la qualité était le plus souvent implicite et va devenir de plus en plus explicite.

Pour réussir l'évaluation des pratiques professionnelles, nous avons fait le choix de l'acceptabilité et d'une démarche formative. L'évaluation des pratiques est intégrée dans la pratique elle-même et elle est effectuée par des pairs. C'est le cas dès aujourd'hui dans les groupes de pairs qui réunissent des médecins généralistes et au sein des services hospitaliers qui mettent en œuvre des revues de morbi-mortalité ou des séances de révision de dossiers.

L'évaluation des pratiques professionnelles, en liaison avec la FMC, est donc pour nous une voie centrale pour le changement de comportement. Elle nous conduit à renforcer nos interactions avec les sociétés savantes pour assurer la diffusion et

l'appropriation des recommandations que nous produisons ou que nous allons labelliser.

L'évaluation des pratiques professionnelles est également un exemple de complémentarité de nos outils : avec elle nous nous penchons sur l'amélioration des pratiques médicales au niveau individuel tandis que la certification s'intéresse à la qualité de cette pratique au niveau de l'établissement de santé. Nous prenons ainsi en tenaille la pratique médicale pour faire évoluer les comportements.

A ce propos, la distinction entre la formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles n'est souvent pas bien comprise. Pour moi la différence est claire : l'évaluation sert de guide pour la formation. L'évaluation de la personne dans sa pratique, qui se solde par un certificat, doit aussi être indépendante de toute influence, industrielle ou commerciale, alors que la formation pourrait être effectuée par des organismes soutenus par des industriels, sous condition comme le prévoit la charte en préparation. La situation est similaire à la formation scolaire publique ou privée, et l'évaluation qui est toujours publique sans influence extérieure Or, cette requête d'indépendance de toute influence industrielle de l'évaluation des pratiques professionnelles n'est pas encore admise par tous, et je souhaite que l'Académie se prononce sur ce sujet. Si on ouvre la porte de l'évaluation des pratiques professionnelles aux organismes sous influence de ceux qui ont des intérêts à vendre des produits, on imagine les déviations qui peuvent en découler. Le principe est souvent accepté, mais le problème est le financement bien que le coût soit modeste par médecin évalué, coût 20 fois inférieur à celui de la formation.

Autre exemple, la promotion de ce que les anglo-saxons appellent la sécurité du patient et que je préfère appeler la protection du patient nécessite de se servir de multiples outils dont la recherche de cause des événements indésirables graves. La procédure d'accréditation des médecins et des équipes médicales par la déclaration des événements porteurs de risque que nous sommes en train de mettre en place s'inscrit dans cette préoccupation qui est aussi celle de l'Académie nationale de médecine. De quoi s'agit-il ? D'un événement qui aurait pu être très grave et qui n'a pas provoqué d'effet. Notre approche est double. D'une part, la déclaration de ces événements porteurs de risque doit s'inscrire dans une démarche d'amélioration des pratiques qui combine la gestion des risques, les recherches de causes, la mise en place de recommandations, comme vous l'avez mentionné dans votre rapport. D'autre part, nous souhaitons approfondir la recherche sur l'aptitude à éviter l'événement grave, c'est-à-dire l'anticipation encore appelée résilience. Quel a été le talent de l'homme ou de la femme, de l'équipe ou de l'organisation qui a fait que l'événement n'a pas eu lieu ? Est-ce le hasard seul ou a-t-on fait appel à la créativité, à l'anticipation, à une certaine liberté face aux procédures ? Ce sujet de très grande actualité, nous intéresse, intéresse le patient, intéresse aussi les assureurs, et valorise les médecins et équipes accrédités en mettant en lumière leur talent. Tout n'est pas si simple cependant car, comme vous l'avez particulièrement pointé dans votre rapport, la situation juridique doit être clarifiée. Notre étude sur le sujet, que nous rendrons publique prochainement, montre la nécessité de soutenir juridiquement

ces outils de gestion des risques comme c'est le cas au Danemark et Outre-Atlantique ou, en France, dans l'aviation civile. Votre rapport est très clair sur ce sujet, et nous pourrions agir ensemble pour convaincre le gouvernement et le parlement, car actuellement la situation est bloquée. Les professionnels peuvent être tentés de refuser d'entrer dans cette action fondamentale pour la sécurité des patients et certains peuvent craindre ce qui s'apparenterait à une protection excessive et non comprise par la population.

La comparaison est un autre outil pour le changement de comportement. Le fait même de mesurer et de comparer est très souvent un premier pas décisif vers une amélioration de la qualité. Le but n'est pas de punir ou de dénoncer mais bien d'inciter à une qualité accrue.

Dans le domaine des structures de soins, la mesure comparative s'appuie principalement sur le développement d'indicateurs. La Haute Autorité de Santé, sur la base du projet COMPAQH, entend mettre en place une politique de développement des indicateurs. Plusieurs indicateurs sont actuellement testés. Ce processus ira de pair avec une évolution de la procédure de certification des établissements de soins, qui, en fait se dénomme dans le monde entier accréditation des établissements de santé. Là encore votre concours pour que l'on revienne sur la terminologie internationale, c'est à dire accréditation des établissements et non certification, apporterait plus de clarté dans nos échanges. Ces mots sont dans la loi, et il faut donc revoir la loi.

L'adaptation et le changement de comportement doivent également concerner le panier de biens et services remboursables. Tel était le sens de notre recommandation sur les médicaments à service médical rendu dit insuffisant, en vue de déremboursement Notre évaluation porte sur les priorités de remboursement, ce qui n'est pas la même chose que l'efficacité du produit ; à ce titre, le terme de service médical rendu insuffisant n'est pas adapté, et je pense, comme je vous l'ai dit, que l'Académie devrait se pencher sur certaines terminologies mal comprises. Nous pourrons en discuter.

Par ailleurs nous considérons qu'un produit est innovant s'il est démontré une vraie amélioration pour le malade, et non une prouesse de fabrication et ceci en vie réelle et non au cours d'un essai thérapeutique avec des critères d'inclusion et d'exclusion. Nous sommes les défenseurs intransigeants des études post-AMM. Nous sommes également défenseurs des études observationnelles, des méthodologies de comparaisons indirectes et des méthodologies de statistiques observationnelles pour mieux connaître la valeur d'un produit en vie réelle.

Nous avons conduit notre réflexion sur les affections de longue durée dans le même esprit d'adaptation. La Haute Autorité doit définir les listes d'actes et de prestations et rédiger des guides pour le médecin et pour le patient ; ce qui a été fait pour le diabète et l'hépatite et ce qui sera fait dans les trois ans pour les trente ALD. Mais la Haute Autorité a également souhaité reconsidérer la place des ALD. Notre recommandation vise à bien distinguer dans le dispositif des affections de longue durée l'objectif médical de qualité du parcours de soin et l'objectif financier de limitation

des restes à charge excessifs pour le patient. Sur le plan médical, un parcours de soin de qualité constitue pour nous une exigence première et cela quel que soit le « statut » administratif du patient ou de sa maladie. Quant aux modalités de prise en charge du risque aggravé, elles nécessitent un débat plus large. Reconnaître la dualité du dispositif des affections de longue durée, prise en charge médicale et prise en charge financière, pour chercher à optimiser chacun de ces objectifs, et vouloir personnaliser la prise en charge suivant l'état du malade et l'évolution de sa maladie sont les orientations choisies par la Haute Autorité. Par exemple, la reconnaissance officielle de la guérison d'une maladie de longue durée est essentielle pour redonner au patient-citoyen tous ses droits, notamment face aux assureurs et aux banques. Grâce au progrès médical un patient pourrait entrer et sortir plusieurs fois de la prise en charge suivant l'évolution de ses maladies, contrairement à ce qui est actuellement admis par le patient, le médecin, et même les caisses d'assurance maladie. Une réflexion commune sur les critères d'entrées et sorties des maladies longues et coûteuses serait opportune.

La discussion sur les métiers de santé est un autre champ d'évolution des comportements. Je sais que l'Académie est intéressée par ce sujet et nous aurons l'occasion de nous concerter. La Haute Autorité de santé travaille en partenariat avec l'Observatoire national de la démographie des professions de santé. Il s'agit de rendre plus flexibles les contours des métiers avec la délégation des tâches ou des compétences, par exemple, entre un médecin et un infirmier, un radiologue et le manipulateur. La Haute Autorité de santé conduit l'évaluation des expérimentations conduites sur ce sujet et proposera des recommandations quant aux conditions de généralisation de cette démarche.

Le dernier domaine de notre action en matière de changement de comportement n'est pas le moins important puisqu'il s'agit de la recherche. Nous faisons des appels d'offres et nous avons des pourparlers avec l'agence nationale de recherche, de par notre statut d'autorité publique à caractère scientifique.

Nous avons également proposé qu'un programme hospitalier de recherche en qualité soit mis en place, tout comme il existe un programme hospitalier de recherche clinique, afin de promouvoir la qualité et donner à celle-ci ses lettres de noblesse.

En conclusion, je souhaiterai soumettre à votre réflexion trois mots et trois thèmes qui me semblent centraux pour l'organisation de notre système de soins et nos relations. Ils ont d'une certaine manière constitué le fil rouge de ma présentation.

— Les mots sont : incitation, adaptation et anticipation.

— Les trois thèmes sont des interrogations :

Première interrogation : nous avons accumulé au cours des années et des réformes successives beaucoup d'outils notamment dans le domaine de la qualité. La priorité de notre action est de les faire vivre ensemble plutôt que de rechercher de nouveaux dispositifs qui vont se surajouter à ceux qui existent déjà ? Ne faut-il pas simplifier les outils, et les circuits et organismes qui les gèrent, plutôt que d'en ajouter ? Il est

temps de regrouper et non de diviser. La partition pourrait être d'un côté la sécurité sanitaire sous toutes ses formes, proche du décideur et qui doit faire appel à un partage international des informations et actions, et de l'autre la qualité en santé y compris dans ses dimensions d'efficience, d'équité, et de solidarité, propre à chaque pays, et comprenant tout type de traitement, classique et biothérapique, incluant la prévention dans la pratique médicale.

Seconde interrogation : quelle doit être la place de la qualité par rapport à l'organisation, à la planification du système de soins et au financement ? Il existe certes une crainte d'une instrumentalisation de la qualité à des fins économiques. Pourtant, peut-on continuer à déconnecter complètement la sphère de la qualité et de l'évaluation des contraintes économiques ?

Troisième interrogation : quel est le lien entre les deux institutions indépendantes et scientifiques que sont, l'Académie de Médecine, et l'Académie des Sciences, et la Haute Autorité de santé ? Quelle est leur place respective ? Les deux instances émettent des avis scientifiques indépendants par saisines ou auto saisines. L'approche est complémentaire, l'Académie faisant un rapport après audition, la Haute Autorité, mettant les acteurs devant leur responsabilité d'experts pour une appropriation des professionnels. L'Académie sage et savante et la Haute Autorité, organisme opérateur, régulateur et certificateur sont donc complémentaires. Chacune de ces instances a sa zone d'influence et le travail simultané sur des sujets choisis ne fera qu'accroître l'efficacité des avis et des recommandations. Nombreux sont déjà les sujets que j'ai cités : terminologie, indépendance de toute influence industrielle de l'évaluation des pratiques des professionnels, aspects juridiques de la déclaration d'événements, délégation des taches, critères d'entrées et de sorties de la prise en charge à 100 %. D'autres sujets comme la définition du vrai conflit d'intérêt des experts au regard des nombreuses prestations auxquelles ils participent, méritent qu'on les étudie ensemble. L'indépendance et le caractère scientifique sont les garants d'une convergence de vue et je suis sûr que nous auront les mêmes raisonnements justes. Je ne crois pas utile de faire des conventions entre les institutions, mais en revanche, des contacts humains sont nécessaires et je suis heureux d'avoir répondu à votre invitation ce jour.

DISCUSSION

M. Jacques ROUESSE

Quel est le nombre de personnes qui travaillent à la HAS ?

La HAS comprend un collège de huit membres et une direction avec trois cent cinquante personnes permanentes et trois mille experts. Les missions sont nombreuses et je citerai pour exemple, la visite de tous les établissements de soins par une équipe d'experts visiteurs pendant quatre à huit jours pour chacun d'entre eux, qu'il soit public ou privé.

M. Jacques HUREAU

Le 21 janvier dernier, j'ai rencontré à sa demande, Monsieur François Romaneix, votre directeur de cabinet, coordonnateur d'un groupe de travail au sein de l'HAS sur : « le statut juridique des activités d'évaluation de la qualité des soins ». Cette évaluation, par le biais du signalement des évènements indésirables survenant dans le fonctionnement systémique de la chaîne de soins, est une obligation légale. Le groupe de travail a constaté que l'activité d'évaluation de la qualité dans le domaine des soins est mise en œuvre dans un contexte d'insécurité juridique. D'où la réflexion qu'à l'instar des pays occidentaux, la clarification juridique de la réalisation des activités d'évaluation et la protection des professionnels qui s'y engagent de bonne foi ne peuvent être obtenues sans aménagement de la législation. Pouvez-vous nous dire où en sont les travaux de ce groupe de travail ?

Je vous remercie pour cette question que l'Académie connaît bien puisqu'un rapport très documenté a été présenté récemment sur ce sujet. Les décrets sur l'évaluation des pratiques professionnelles, sur l'accréditation des médecins, sur la phase expérimentale de la déclaration des évènements indésirables auprès de l'Institut national de veille sanitaire sont parus. Cependant, comme vous le soulignez, rien n'est dit sur le contexte d'insécurité juridique. Nous avons fait une étude juridique qui peut vous être transmise, et qui ne donne comme solution qu'une modification de la loi, avec d'ailleurs une difficulté supplémentaire d'ajustement par rapport à la Constitution car tout dommage reconnu envers une personne doit lui être signalé et doit faire l'objet de dédommagement. D'autres pays ont réussi à mettre en place des lois de protection des professionnels que ce soit aux USA ou au Danemark. Nous allons donc débuter une campagne de sensibilisation de la population pour expliquer que vouloir moins de risque dans le champ des soins, oblige à avoir moins de transparence sur la délivrance des soins. Ce ne sera pas facile et nous espérons que l'Académie nationale de médecine nous accompagnera dans cette démarche.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1339-1350, séance du 3 octobre 2006

La Direction générale de la santé aujourd'hui

MOTS-CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE. POLITIQUE SANITAIRE. ADMINISTRATION SANTE PUBLIQUE.

The Direction générale de la santé today

KEY-WORDS (Index medicus) : PUBLIC HEALTH. HEALTH POLICY. PUBLIC HEALTH ADMINISTRATION.

Didier HOUSSIN*

RÉSUMÉ

Après cinquante ans d'existence, la Direction générale de la santé du Ministère chargé de la santé poursuit son action au service de la santé publique. Faire face dans l'urgence à de nombreuses crises sanitaires, préparer le pays à de grandes menaces sanitaires, renforcer la prévention des maladies et la gestion des risques, assurer la coordination de nombreux acteurs de santé au niveau national et faire valoir les orientations de la politique nationale de santé au niveau européen et international, sont les principaux défis que doit relever la Direction générale de la santé.

SUMMARY

The Direction générale de la santé, created fifty years ago as part of the French Ministry of Health, is devoted to public health. Among the current challenges which the Direction générale de la santé must meet are various types of potential health crisis, preparing the country for major health threats, reinforcing disease prevention and risk management, coordinating health institutions at the national level, and promoting French health policies within Europe and internationally.

INTRODUCTION

Née en juillet 1956 de la fusion de la Direction de l'hygiène publique et de la Direction de l'hygiène sociale, la Direction générale de la santé a cinquante ans cette année. Elle est une des des six directions d'administration centrale du Ministère de la Santé et des Solidarités. Le Directeur général de la santé rend compte au Ministre chargé de la santé. Il est nommé par décret en Conseil des Ministres.

* Directeur général de la santé (DGS) Ministère de la Santé et des Solidarités, 14 Avenue Duquesne, 75007, Paris.

Tirés à part : Professeur Didier HOUSSIN, même adresse.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1339-1350, séance du 3 octobre 2006

MISSIONS ET ORGANISATION DE LA DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Les missions de la Direction générale de la santé sont décrites dans le décret 2000-685 du 21 juillet 2000. En élaborant et en contribuant à la mise en œuvre de la politique nationale de santé, la DGS poursuit un objectif majeur : analyser les besoins de santé, préserver et améliorer l'état de santé de la population en proposant les buts et priorités de la politique de promotion de la santé et en déterminant et coordonnant les programmes d'intervention.

Une lettre de mission adressée par le Ministre chargé de la santé au Directeur général de la santé fixe à celui-ci des priorités d'action dans le cadre de ces missions. Une lettre annuelle lui fixe des objectifs quantifiés. Depuis la publication du décret du 12 août 2006, la rémunération du Directeur général comporte une part variable qui tient compte de sa performance dans l'atteinte de ces objectifs.

Comportant environ trois cent soixante-dix agents dont 70 % de cadres A et plus de 70 % de femmes, la Direction générale de la santé est composé de deux services.

Le service « politique de santé et qualité du système de santé » se compose de quatre sous-directions : la première a pour principales missions l'élaboration et le suivi de la mise en œuvre des politiques et des stratégies de santé publique sous l'angle des méthodes (analyse des besoins et objectifs de santé, mise en œuvre de la loi de santé publique d'août 2004, méthodes de programmation, indicateurs, évaluation, recherche, prospective et système d'information) ; la seconde, dédiée à la qualité du système de santé, fait une large place aux professions de santé (formation, Ordres, déontologie, démographie)), à la qualité des pratiques et aux liens avec l'Assurance-Maladie (relations avec la Direction de la sécurité sociale, les organismes d'assurance maladie, la Haute Autorité de Santé) ; la troisième a compétence sur l'ensemble des produits de santé (médicament, dispositifs médicaux, produits d'origine humaine), ce qui réclame une importante production réglementaire, notamment en relation avec la réglementation européenne ; la quatrième est en charge des questions de ressources humaines, financières, juridiques et transversales, notamment des relations avec les services déconcentrés, les agences sanitaires nationales et la Direction de l'administration générale, du personnel et du budget.

Le service « prévention, programmes de santé et gestion des risques » comporte trois sous-directions : la cinquième, en charge de nombreux programmes de santé publique, touchant principalement les maladies infectieuses, le cancer, les vaccinations, et les maladies chroniques ; la sixième, centrée sur les domaines de la santé et de la précarité, de la santé mentale et des toxicomanies ; la septième, tournée vers les problématiques de santé environnementale et de santé au travail.

Au sein de chacune de ces sous-directions sont prises en compte les relations avec les agences sanitaires, principalement sur les sujets touchant au contenu technique des missions de ces agences : par exemple, les relations avec l'Agence française de

sécurité sanitaire des produits de santé et l'Agence de la biomédecine au niveau de la troisième sous-direction ; les relations avec l'Institut national du cancer au niveau de la cinquième sous-direction ; les relations avec l'Institut national de prévention et d'éducation en santé au niveau de la sixième sous-direction.

Un département des situations d'urgence sanitaire assure les travaux de planification et de préparation face aux grandes menaces sanitaires (pandémie, bioterrorisme) et de gestion des situations d'urgence ou critiques, en lien toujours étroit avec l'Institut national de veille sanitaire.

Une cellule chargée des affaires internationales et européennes, une cellule de communication, une cellule d'appui scientifique et une structure en charge des aspects transversaux relatifs à l'ensemble des agences sanitaires complètent la Direction générale de la santé.

FONCTIONS

Le service de l'action politique

A la disposition du Ministre chargé de la santé, la Direction générale de la santé doit tout à la fois appuyer l'action du Ministre avec la réactivité qu'impose la vie politique, notamment en respectant les brèves échéances qui caractérisent la vie parlementaire et l'activité des médias.

Elle doit aussi effectuer un travail de moyen terme en contribuant à l'élaboration de politiques par des propositions, et à la mise en œuvre des politiques, notamment à travers la mise en application de la loi grâce à la production réglementaire. Accélérer le rythme de la production réglementaire (décrets, arrêtés), afin que les lois, notamment relatives à la bioéthique du 6 août 2004, aux responsabilités locales du 13 août 2004 avec l'important sujet de la recentralisation de la lutte contre diverses pathologies, à l'assurance maladie du 13 août 2004 et à la fin de vie du 22 avril 2005, soient appliquées plus vite, est un des objectifs prioritaires assignés au Directeur général de la santé par le Ministre.

Le défi de l'amélioration qualitative et quantitative de la production réglementaire conduit à affronter des difficultés de plusieurs natures, techniques (par exemple, les textes de la loi de bioéthique), liées à l'exigence d'une très large concertation (par exemple, les textes touchant les professions de santé), nécessitant une concertation interministérielle étendue (par exemple, dans les domaines touchant l'environnement), ou tenant à la complexité de l'articulation avec la réglementation européenne (par exemple, touchant les produits de santé) ou des spécificités du droit de l'Outre-Mer.

La mise en œuvre de la fonction stratégique de l'Etat

L'orientation générale est que l'Etat central auquel la Direction générale de la santé appartient doit focaliser son action sur des tâches de nature stratégique plutôt centrées sur le faire-faire que sur le faire, sur la coordination, la mise en cohérence, la synchronisation des actions, et la promotion de la performance.

La création de nombreuses agences sanitaires au cours des années passées (la DGS a aujourd'hui une tutelle exclusive ou partagée sur une dizaine d'agences sanitaires) conduit la Direction générale de la santé à orienter son action sur la fonction de tutelle, en particulier sur le développement de la contractualisation avec les agences autour d'objectifs partagés et sur l'évolution de la collection d'agences peu à peu constituée vers un système d'agences.

Dans de nombreux domaines, la DGS doit s'efforcer de jouer un rôle de coordination entre tous les organismes indépendants ayant en charge une part du rôle des acteurs publics. C'est le cas, par exemple, dans le domaine du médicament avec la mise en place du comité de liaison associant l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la Haute Autorité de Santé, l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie. C'est le cas aussi dans le domaine de la sécurité des patients qui doit rassembler les compétences de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, de l'Institut national de veille sanitaire, de la Haute Autorité de Santé et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'animation de nombreuses instances d'expertise et l'interaction avec les services déconcentrés de l'État (DRASS, DDASS) réclament que la Direction générale de la santé joue un rôle constant de mise en cohérence et de synchronisation.

En terme de performance, la mise en œuvre de cette fonction stratégique passe par le recrutement aux postes clés, de personnes aptes à la définition d'objectifs de moyen terme, à l'établissement de la relation entre programmes d'action et moyens, notamment dans la relation avec les agences sanitaires et les services déconcentrés, et à la concertation avec les responsables des directions des autres ministères concernés.

La DGS s'est engagée d'emblée dans la mise en œuvre de la loi portant orientation de la loi de finances (LOLF), c'est-à-dire avec le souci d'intégrer au plus vite dans son mode de travail les notions de programme, d'objectif quantifié, de résultats et de performance. La Direction générale de la santé pilote deux programmes « veille et sécurité sanitaire (VSS) » et « santé publique et prévention (SPP) ». Elle participe à trois autres programmes du ministère : offre de soins et qualité du système de soins, conception et soutien des politiques sanitaires et sociales, et drogue et toxicomanie.

Les relations inter-directions et inter-ministères

L'articulation avec la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) est une priorité pour la Direction générale de la santé. Cette proximité conditionne la lisibilité du rôle de l'Etat central dans plusieurs domaines, qu'il s'agisse du médicament, des professions de santé, de la gestion des alertes, de plusieurs programmes de santé publique tels que les programmes relatifs aux maladies chroniques, aux maladies rares, à la santé mentale, ou à la lutte contre les infections nosocomiales. Cette proximité est si nécessaire que constituer une seule et même Direction générale (une situation qui exista brièvement à la fin des années 70) serait peut-être la meilleure manière d'y parvenir.

Un enjeu stratégique en termes de santé publique tient dans les liens établis avec l'Assurance maladie et avec la Direction de la sécurité sociale : la pérennité du système d'assurance maladie, par son impact sur l'égalité d'accès aux soins et aux actes de prévention, est un objectif prioritaire de santé publique ; la promotion de l'engagement des acteurs du système de soins, en particulier les médecins, dans les actions de santé publique, de prévention, d'information et d'éducation, est également un enjeu majeur.

De façon croissante, la santé réclame une action interministérielle. Celle-ci se concrétise dans la coopération avec les administrations centrales d'autres ministères. C'est le cas, dans le domaine de la sécurité alimentaire et pour la tutelle conjointe de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, avec la Direction générale de l'alimentation du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche et avec la Direction générale de la concurrence et de la répression des fraudes du Ministère de l'Economie et des Finances. C'est le cas aussi, dans les domaines liant la santé à l'environnement ou au travail et pour la tutelle conjointe de l'Agence française de la sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, avec la Direction de la protection et de la prévention des risques du Ministère de l'Environnement et du Développement Durable et avec la Direction générale du travail du Ministère de l'Emploi, de la Cohésion Sociale et du Logement.

L'expérience de la coordination interministérielle acquise par le Directeur général de la santé nommé fin août 2005 Délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire, constitue un atoût dans d'autres domaines où la coopération avec d'autres Ministères est indispensable en matière de santé, notamment avec le Ministère de la Justice (santé des détenus), le Ministère chargé de l'Education nationale (santé des enfants et des adolescents), le Ministère de l'Intérieur et de l'Aménagement du Territoire (relations avec les collectivités locales, préparation aux grandes menaces sanitaires), le Ministère de l'Outre-Mer (importance des problèmes de santé publique en Guyane et à Saint-Martin) et le Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (programmes de formation des professionnels de santé).

Le rôle international et européen

Mises à part quelques actions relevant des relations bilatérales, le rôle de la Direction générale de la santé se développe dans deux horizons, celui, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et celui de l'Europe.

Ces actions, menées en lien étroit avec le Département des affaires européennes et internationales du Ministère chargé de la Santé et avec le Ministère des Affaires Etrangères, consistent à exprimer la position du gouvernement français au niveau technique dans le cadre de la préparation des règlements pris au niveau mondial ou européen, et en vue de la préparation des rencontres des Ministres de la santé européens.

Au niveau de l'OMS, le chantier le plus important actuellement est celui de la mise en œuvre du nouveau règlement sanitaire international. Au niveau européen, les compétences limitées de l'Europe en matière de santé restreignent beaucoup le champ des travaux menés en commun. Celui-ci est largement occupé par les problèmes de sécurité sanitaire des produits de santé qui circulent librement d'un pays à l'autre au sein de l'Union européenne.

Régulièrement, au niveau européen, des rencontres rassemblent les *Chief Medical Officers* dont le rôle et la mission varient d'un pays à l'autre mais qui, dans la plupart des pays, ont un rôle semblable à celui du Directeur général de la santé. Ces rencontres visent à confronter les expériences et les points de vue concernant les problèmes et les politiques de santé publique menées au niveau de chaque pays.

ENJEUX ET PERSPECTIVES

Ce texte sur « la Direction générale de la santé aujourd'hui » souffre d'un manque de recul. Même si, au cours des années passées l'auteur, en temps que directeur général de l'Etablissement français des Greffes, a eu l'occasion d'un contact de plusieurs années avec la DGS, qui était la direction de tutelle, et peut donc être juge de son évolution, ce contact a été trop partiel et intermittent pour qu'il soit possible de parler de l'évolution de la DGS sur une durée de plusieurs années. Cette analyse des enjeux et perspectives s'appuiera donc sur un recul d'environ dix-huit mois d'occupation des fonctions de Directeur général.

Entre réactivité et continuité

Un des principaux défis que doit relever la Direction générale de la santé est de pouvoir d'un côté, faire preuve d'une grande réactivité face à des évènements sanitaires critiques ou qui, sans revêtir un tel caractère, en ont certaines apparences du fait de la dimension médiatique qui les accompagne et, de l'autre côté, accomplir dans la continuité un travail de programmation.

Ce défi a été illustré durant la période 2005-2006 par la nécessité d'assurer la préparation à une épidémie, en l'occurrence à une pandémie grippale dans un contexte marqué par la prégnance de l'épizootie liée au virus d'influenza aviaire IA H5N1, et à diverses menaces bioterroristes et, en même temps, de lutter contre différents phénomènes sanitaires graves (une épidémie de méningite dans la région de Dieppe ; une épidémie survenue à la Réunion et à Mayotte liée au virus Chikungunya et dont le caractère explosif s'était révélé imprévisible ; une forte épidémie de Dengue en Guyane ; deux épisodes caniculaires, fin juin 2005 et surtout en juillet 2006).

Afin de faire face à cette double exigence, la Direction générale de la santé dispose en son sein d'un Département des situations d'urgence sanitaire de création récente et dont la fonction est double : à la fois participer au travail de programmation dans la perspective d'une préparation à une pandémie ou à d'autres menaces notamment bioterroristes (participation au travail de planification, acquisitions de produits destinés à protéger la population et les professionnels, mise en œuvre de capacités logistiques) et contribuer à la gestion des risques sanitaires dans une configuration qui est parfois celle de la gestion de crise (articulation étroite avec le Ministre et son cabinet ; conférences téléphoniques quotidiennes avec l'ensemble des acteurs concernés).

Des expériences récentes ressortent un certain nombre de constats sources d'améliorations pour l'avenir : l'importance de l'articulation avec l'Institut national de veille sanitaire, qui est chargé de l'évaluation des risques et avec lequel le travail doit être d'une grande étroitesse en situation critique afin d'apprécier au mieux l'impact sanitaire en cours ou potentiel des évènements observés ; la nécessité de pouvoir mobiliser rapidement l'appareil de recherche, afin de recueillir les éléments de connaissance susceptibles de contribuer à un progrès dans la gestion du phénomène sanitaire ; assurer un lien très étroit avec la DHOS dans la mesure où la capacité de réponse du système de soins conditionne largement la capacité à faire face à la crise ; le caractère essentiel enfin de la mobilisation de la population et de ses élus locaux en vue d'une réponse efficace à certaines épidémies. De ces constats ont émergé notamment les notions de corps de réserve sanitaire sur le modèle de ce qui se fait dans les domaines de la défense et de la sécurité civile, de mobilisation sociale dans l'esprit des ateliers Combi [1] imaginés au niveau de l'OMS, et de catastrophe naturelle de nature épidémique compte tenu de l'impact sanitaire, mais aussi socio-économique, de certaines épidémies.

Dans ces contextes critiques, l'enjeu pour la Direction générale de la santé est, tout en réagissant de façon urgente, de constituer aussi un pôle de continuité notamment grâce aux réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire qui, en réunissant l'ensemble des organismes concernés, permettent de garder, y compris en période de crise, une vision assez large sur l'ensemble des problèmes susceptibles d'apparaître.

1. Combi pour *Community behavior impact*. Ces ateliers créés par l'OMS ont pour fonction de préparer la population et ses élus locaux à faire face à certaines formes d'épidémies.

L'enjeu est aussi d'assurer une bonne insertion du Département des situations d'urgence sanitaire dans l'ensemble de la Direction générale de la santé afin que ce département puisse bénéficier et s'appuyer sur l'expertise présente au sein de la Direction générale de la santé ou mobilisable par celle-ci.

La promotion de la santé et le renforcement de la gestion des risques

La DGS a en charge le cadre général de la politique de santé publique. L'application de la loi de santé publique est évaluée tous les cinq ans pour définir les objectifs et les plans de santé publique selon les termes du rapport du gouvernement fondé sur les propositions du Haut Conseil de Santé Publique, instance d'expertise et d'évaluation, en tenant compte de la concertation menée au sein de la Conférence nationale de santé, et en s'appuyant sur la coordination interministérielle conduite au niveau du Comité national de santé publique.

Elle assure un suivi étroit de l'application de la loi de santé publique au niveau régional ou la mise en place des Conférences régionales de santé et des Groupements régionaux de santé publique et où la définition des Programmes régionaux de santé publique traduisent la volonté de concertation, de rassemblement des institutions jouant un rôle stratégique et de prise en compte des spécificités régionales, et préfigurent le renforcement de la coordination de la mise en œuvre au niveau départemental et l'accroissement d'efficacité des divers acteurs de terrain.

Du point de vue de la santé, la situation française est celle d'un pays développé dans lequel l'espérance de vie moyenne est parmi les plus longues et où la performance globale du système de santé est parmi les meilleures mais qui pâtit malgré tout, d'une mortalité prématurée évitable élevée en particulier chez les hommes de moins de 65 ans, et de notables inégalités de santé selon les régions, au sein des régions, et selon les catégories sociales. Ces inégalités reflètent des variations en termes de niveau socio-économique et environnementales. Si le système de soins est globalement jugé efficace, notamment en raison de l'égalité d'accès aux soins que l'Assurance maladie autorise, il est également admis que, si l'accent a été mis de longue date sur la formation, la motivation et l'équipement des professionnels du soin, il n'en a pas été autant dans le domaine des actions de santé publique, de prévention, d'information et d'éducation.

L'enjeu pour la Direction générale de la santé est de contribuer à une baisse de la mortalité prématurée évitable et de la morbidité évitable en renforçant la place de la prévention dans le système de santé, en développant la prévention primaire, principalement vis à vis du tabac et de l'alcool, mais aussi secondaire et tertiaire. Il est en particulier d'accompagner le développement et la mise en cohérence des actions de prévention décidés par le Ministre en 2006, selon les âges de la vie, en tenant compte de l'impact des différents déterminants de la santé, et avec la volonté de réduire les inégalités dans l'accès à la prévention et à l'information. L'enjeu est aussi d'accom-

pagner les mesures visant à préserver l'équilibre économique de l'Assurance maladie dont la pérennité, pas son apport dans la lutte contre les inégalités de santé, est un enjeu essentiel en termes de santé publique.

Au cours des dernières années, un effort important a été fait en vue de renforcer la sécurité sanitaire des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits d'origine humaine). L'enjeu aujourd'hui est d'élargir cette ambition autour de la notion de sécurité des patients vers tout ce qui concerne la sécurité liée aux soins (sécurité des pratiques et des actes, sécurité des organisations, notamment en milieu hospitalier), et face aux grandes menaces sanitaires qui se dessinent (épidémies, pandémies, bioterrorisme). L'enjeu est aussi de mieux se préparer à de telles menaces.

Pour la Direction générale de la santé, ceci passe par un renforcement des dispositifs de veille et de surveillance (recueil des données, rôle de l'Institut national de veille sanitaire, mobilisation de la recherche) et par l'amélioration de la gestion des risques quel que soit le domaine d'intervention environnemental (agent infectieux, eau, aliments, milieux de vie ou de travail), notamment en condition d'urgence. Ce renforcement devra s'accompagner d'une amélioration du circuit des signalements, qui s'est construit au fil des ans en tuyaux d'orgue afin que, de la source à la destination, le circuit soit compréhensible, d'usage aisé, peu redondant et qu'il permette d'optimiser l'analyse des évènements indésirables.

Une manière de contribuer au renforcement de la gestion des risques sera aussi de participer, en relation avec de nombreux acteurs, au développement de la qualité du système de santé dans son ensemble au travers du nombre, de la répartition, de l'évaluation et de la formation, de l'information et du respect des droits des malades et des usagers, du respect des principes éthiques, et de l'évaluation des pratiques, des organisations, et des résultats des actions de prévention, de diagnostic et de soins.

La mise en œuvre des politiques publiques et la réorganisation de la Direction générale de la santé

La mise en œuvre des plans et programmes stratégiques (cancer, environnement, maladies chroniques, violence et santé) de santé publique s'effectue à travers l'interaction avec de nombreux organismes publics nationaux, sur lesquels la Direction générale de la santé exerce une tutelle (agences sanitaires) au sein des instances délibératives desquelles elle est représentée (assurance maladie), ou territoriaux qui constituent des services déconcentrés (DRASS/DDASS) ou des agences régionales (ARH) avec lesquels elle est en relation étroite et qu'elle anime ou coordonne, ainsi qu'avec des organismes privés (associations).

A partir d'un budget global de 753 millions d'euros en 2006, cette mise en œuvre se matérialise par des allocations de crédits ou de subventions, la Direction générale de la santé finançant directement des acquisitions, notamment dans le cadre de la

préparation à certaines menaces sanitaires (pandémie grippale, méningite, terrorisme), ou participant à la gestion de crises nationales ou de crises réclamant la coordination de nombreux acteurs locaux.

Deux enjeux majeurs se dégagent aujourd'hui : au niveau déconcentré, pour la promotion comme pour la protection de la santé, contribuer à la concrétisation de l'échelon stratégique régional en termes de santé publique que représentent l'élaboration des programmes régionaux de santé publique, et la mise en place des groupements régionaux de santé publique et des conférences régionales de santé, puis favoriser l'organisation à l'échelon départemental et au niveau des acteurs de terrain ; au niveau national, contribuer à la mise en cohérence et à la coordination de l'action des agences sanitaires nationales qui contribuent de façon importante au renforcement de la sécurité sanitaire en France, par leur expertise indépendante et transparente et dans certains cas, par leur rôle de police sanitaire.

Dans ce contexte évolutif, la réorganisation de la Direction générale de la santé est un enjeu important des mois à venir, car les importantes évolutions de 2000 (constitution d'un pôle important de santé publique), puis de 2004 (création du Département des situations d'urgence sanitaire), doivent être poursuivies pour accroître la capacité stratégique de la Direction, mettre en œuvre la répartition des compétences récemment décidées par le Ministre entre la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et la Direction générale de la santé concernant les professions de santé et la gestion de la réponse aux alertes et adopter l'organisation de la Direction aux évolutions récentes.

L'esprit de cette réorganisation est d'améliorer la gouvernance en créant un poste de Directeur général adjoint auquel rendront compte directement un secrétaire général et les sous directeurs. Il vise aussi à distinguer quatre sous directions renforcées centrées sur le cœur de métier de la santé publique de la Direction, l'une d'entre elles affichant clairement la préoccupation liée aux risques infectieux. Il met aussi en avant, d'un côté, un secrétariat général prenant en charge les fonctions support de la Direction, mais aussi toutes les tâches de coordination et d'appui méthodologique, en planification et évaluation, relatives aux programmes de santé publique, de l'autre côté, un département des urgences sanitaires constitué à la fois pour être réactif face aux urgences, être le point focal national au sens du règlement sanitaire international, représenter le point d'entrée ministériel, donc inter directionnel, de la régulation de la gestion des réponses aux alertes, et assumer les tâches de planification nécessaires face aux grandes menaces sanitaires.

L'esprit de cette réorganisation est enfin de s'accompagner d'une amélioration des processus managériaux afin d'atténuer pour les personnels les difficultés liées aux fortes tensions auxquelles est soumise la Direction générale de la santé.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1339-1350, séance du 3 octobre 2006

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Quelles sont les relations entre la Direction générale de la santé et la Haute Autorité de Santé ? En quoi l'Académie nationale de médecine peut-elle vous aider ?

La Haute Autorité de Santé (HAS) créée par la loi du 13 août 2004 résulte de la fusion entre l'ancienne Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) — dont elle a repris les missions — la Commission de la transparence, la Commission d'évaluation des produits et prestations et le Fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique (FOPIM). Il s'agit d'une autorité indépendante à caractère scientifique qui rapporte directement au ministre de la santé. Comme vous pouvez le supposer, la Direction générale de la santé (DGS) suit attentivement les travaux de la HAS et entretient d'excellentes relations de travail avec elle dans un objectif d'amélioration de la qualité des actes et du système de soins. Il est encore trop tôt pour évaluer l'apport de ce nouveau dispositif et l'Académie nationale de médecine peut apporter une aide en appelant l'attention tant de la HAS que de la DGS sur des pratiques à risque qui nécessitent un encadrement particulier par des recommandations de bonne pratique ou des mesures plus contraignantes qui relèvent de la loi ou du règlement.

M. Michel ARSAC

Existe-t-il une structure de coordination avec les organisations équivalentes dans les pays voisins ? L'intérêt de telles liaisons est considérable en face des risques épidémiques.

La coordination entre la DGS et ses équivalents européens revêt plusieurs formes. Tout d'abord, mes homologues et moi-même nous réunissons deux fois par an pour échanger sur un certain nombre de sujets ; les questions liées aux menaces pour la santé publique et celles liées aux maladies transmissibles sont fréquemment abordées dans ce forum informel. Depuis 1999, un système d'alerte précoce et de réaction (réseau informatique Early Warning Rapid System ou EWRS) permet de notifier des évènements comme des foyers infectieux, d'échanger des informations et de coordonner les mesures mises en œuvre. En outre, des réunions périodiques organisées par les services de la Commission Européenne sur divers sujets permettent des débats approfondis et un rapprochement des points de vue. Dans le cas particulier des risques majeurs (bioterrorisme, pandémie grippale, ...) le Comité de sécurité sanitaire, groupe informel réunissant les Etats membres et la Commission Européenne, a pour mission de faciliter et de soutenir les efforts et initiatives de coordination et de coopération au niveau européen. Enfin, la création du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'évolution récente du Règlement sanitaire international sont de nature à favoriser une meilleure circulation des informations et une réponse coordonnée aux alertes et aux crises. Néanmoins, il est clair que nous avons encore beaucoup de progrès à faire dans ce domaine au sein de l'Union européenne.

M. Claude DREUX

Quels sont les moyens dont nous pouvons disposer pour juger les qualités professionnelles et la formation initiale des professionnels de santé de la Communauté européenne qui demandent à exercer en France ? En tant que président de la commission nationale permanente de biologie médicale, je me pose notamment cette question en ce qui concerne les biologistes.

Le droit européen impose à chaque Etat membre de reconnaître **automatiquement** les titres de formation donnant accès aux activités professionnelles d'infirmier, de médecin, de pharmacien, de praticien de l'art dentaire, de sage femme et de vétérinaire. La directive 2005/36/CE relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles reprend aussi le principe de la reconnaissance automatique pour les spécialisations médicales ou dentaires communes au moins à deux États membres dans le droit existant, mais en limite l'application pour les nouvelles spécialisations médicales à celles communes à au moins deux cinquièmes des États membres. Pour l'équivalence des diplômes, la directive fixe les conditions minimales de formation pour les médecins spécialistes (annexe 5) comme par exemple une durée de quatre ans pour la spécialisation en biologie médicale. Mais, contrairement aux autres professions réglementées, la directive ne laisse pas ouverte pour la formation des médecins la possibilité pour les États membres d'établir des programmes d'étude plus approfondis. Une demande individuelle de reconnaissance, accompagnée des documents et certificats, limitativement énumérés dans la directive, doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre d'accueil (le conseil départemental de l'ordre des médecins pour la France). Une décision doit être prise dans un délai de trois mois à compter de la réception du dossier complet. Toutefois, ce délai peut être prorogé d'un mois dans le cadre du régime général de reconnaissance. Tout refus doit être dûment motivé et doit, tout comme l'absence de décision dans le délai imparti, pouvoir faire l'objet d'un recours juridictionnel de droit national.

M. Denys PELLERIN

Vous avez bien justement évoqué le bénéfice attendu d'une approche régionale de la santé. Pensez-vous que les éventuelles agences régionales de santé (ARS) seront en mesure de rendre plus effective, et efficace l'approche sanitaire et sociale de nombreuses situations (personnes handicapées, personnes âgées) qui sont si mal prises en compte du fait de la détention du sanitaire qui relève de l'Etat et du social qui, du fait de la décentralisation, relève des collectivités locales ?

Si un mouvement en faveur de la région s'est développé à partir des années 1970, les ARH sont les premières instances à avoir regroupé, sur le territoire de la région administrative, l'ensemble des actions menées en matière de planification et de politique des soins hospitaliers. Leur réussite a contribué à promouvoir l'idée d'une véritable régionalisation de la politique de santé, d'où l'idée de la création d'agences régionales de santé exerçant les fonctions des ARH, élargies au secteur ambulatoire et à la mise en œuvre des politiques de santé publique (y compris la prévention et le secteur médico-social). Ainsi, l'idée d'une ARS couvrant à la fois l'offre de soins et la santé publique figurait déjà en 1993 dans le rapport « Santé 2010 » du Commissariat général au Plan. Par la suite, cette idée a été reprise dans divers projets dont des propositions de loi, mais les ARS restent à créer. Peut-être les Groupements régionaux de santé publique (GRSP), groupements d'intérêt public institués par la loi du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique et dont les ARH sont membres, constitueront-ils une étape facilitatrice dans cette voie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1351-1352, séance du 3 octobre 2006

INFORMATION

Les objectifs et les réalisations de la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM)

MOTS-CLÉS : ACADEMIE ET INSTITUT. EUROPE.

André GOVAERTS*

C'est à l'initiative de votre ancien Président, André Sicard, que la FEAM a été créée, il y a un peu plus de dix ans. Elle réunissait alors quatre académies nationales : France, Belgique, Espagne et Portugal, et consacrait ses travaux à des problèmes de santé publique d'intérêt européen, sur lesquels, deux fois par an, elle publiait, en français, des rapports et émettait des recommandations, aussitôt transmises à la Commission Européenne. Les deux premiers secrétaires de la FEAM ont été Albert de Scoville et Louis Auquier.

Il faut bien reconnaître que notre audience auprès des autorités européennes était très réduite, si bien que nous avons, sans tarder davantage, radicalement changé de style, notamment en adoptant l'anglais autant que le français comme langues de travail, ce qui nous a permis de recruter rapidement de nouveaux membres. Aussi avons-nous maintenant quinze Académies affiliées, et trois ou quatre en attente, représentant près de quatre mille membres, médecins, pharmaciens et vétérinaires, dont beaucoup se sont déclarés disposés à contribuer aux études d'expertise demandées par la Commission Européenne.

Nous avons donc engagé des pourparlers avec la Direction générale Sanco et plus particulièrement avec son Directeur général, R. Madelin, et abouti à la signature, le 26 juin de cette année, d'une Convention par laquelle Sanco s'engage à consulter la FEAM sur tous les sujets relevant de notre compétence, et avant qu'elle ne prenne aucune décision contraignante en la matière.

C'est, sans doute, la première fois qu'un pouvoir exécutif s'oblige à solliciter préalablement l'avis et les conseils des Académies de médecine. Les recommandations que nous avions faites à la Direction générale Sanco sur les « essais cliniques en milieu hospitalier » et sur les « champs magnétiques

* Membre correspondant étranger de l'Académie nationale de médecine.

générés par les appareils de résonance magnétique nucléaire » ont d'ailleurs été prises en considération, et les directives concernées sont en cours de remaniement. Les différentes lettres qui ont été adressées à votre Académie au cours de ces deux derniers mois décrivent en détails les prérogatives que les académies nationales tirent de cette nouvelle situation.

En matière de rationalisation des projets européens en santé publique, la FEAM a aussi conclu des accords de partenariat avec l'EASAC (European Academies Science Advisory Council) et l'EuSANH (European Science Advise Network for Health) qui regroupe les conseils supérieurs d'hygiène européens (parmi lesquels la Haute Autorité de Santé, dirigée par Laurent Degos. La FEAM a aussi pris un premier contact avec l'IAMP (Inter Academies Medical Panel) présidé par Guy de Thé.

Permettez-moi enfin de terminer ce bref compte-rendu par un appel à tous les membres de notre Compagnie. Jusqu'à présent, la FEAM œuvre et se développe grâce aux cotisations annuelles des Académies nationales, et à l'activité bénévole de tous ceux qui y travaillent. Ce mode de financement est généreux ; mais il n'est ni souhaitable, ni légitime, ni d'ailleurs suffisant. Nous allons donc répondre aux appels d'offres de la Direction générale Sanco pour le programme-cadre 2007. Ce travail portera, pendant deux ans, sur un thème de première importance et de grande actualité, celui des « Vaccinations contre les maladies infectieuses, humaines et animales ». Nous l'aborderons lors de notre prochain colloque qui se tiendra à Bruxelles, au Palais des Académies, les 8 et 9 novembre prochains. Un premier inventaire de la situation actuelle dans les pays de l'Union y sera présenté par chaque académie nationale.

Chaque rapporteur décrira les grandes lignes de la législation actuelle dans son pays : pour les vaccinations de la première enfance, d'âges pré-scolaire, scolaire et de l'adulte. Le calendrier des rappels, l'efficacité des programmes et des vaccins utilisés, la disponibilité et le prix des vaccins recommandés, l'introduction de nouveaux vaccins, les obstacles psychologiques ou culturels seront comparés. En outre, toutes considérations utiles sur les pathologies liées à l'immigration, et sur les maladies animales transmissibles à l'homme seront les bienvenues.

Il serait très utile que chaque académie nationale veuille bien désigner un ou plusieurs experts chargés de maintenir le contact avec la FEAM sur ce programme, ainsi que de participer à la journée du 9 novembre qui sera consacrée aux recommandations et à la recherche en cours sur ces matières.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1353-1360, séance du 3 octobre 2006

L'École Nationale de la Santé Publique 1962-1966

MOTS-CLÉS : FORMATION PROFESSIONNELLE EN SANTÉ PUBLIQUE. ÉCOLE DE SANTÉ PUBLIQUE.

The French National Public Health School 1962-1966

KEY-WORDS (Index Medicus) : EDUCATION, PUBLIC HEALTH PROFESSIONAL. SCHOOLS, PUBLIC HEALTH.

Jean SENECAL*

RÉSUMÉ

L'Ecole Nationale de la Santé Publique (ENSP) a été créée en 1960. Cette création constituait une étape importante du concept de santé publique qui, apparu à la fin du XIX^e^ siècle, s'est répandu dans le monde et particulièrement en France avec Villermé, Louis et Parisot. De 1962 à 1966, l'Ecole, implantée à Rennes (Bretagne) fonctionne dans des locaux provisoires mais s'installera dans les premiers bâtiments définitifs en 1966. Pendant ces quatre premières années, l'ENSP poursuit dix enseignements de base dont deux nouveaux, celui des directeurs d'hôpitaux et celui des ingénieurs de santé publique. De nombreux étudiants étrangers bénéficient de cet enseignement et, dès cette époque, deux séminaires internationaux sont organisés à la demande de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

SUMMARY

The creation of the French National School of Public Health in 1960 was a major step forward in the field of Public Health, a concept which emerged at the end of the 19^th^ century. Villermé, Louis and Parisot were its main proponents in France. From 1962 to 1966, the school opened in temporary buildings in Rennes (Brittany), before moving to its permanent premises in 1966. During its first four years the school provided eight basic courses, to which two new ones were subsequently added, one for hospital managers and one for health engineers. A large number of foreign students attended these courses, and two international seminars were organized on behalf of WHO.

L'Ecole nationale de la santé publique a été créée par la loi du 28 juillet 1960 qui précise :

* Institut de la Mère et de l'Enfant — Annexe Pédiatrique — Hôpital Sud — BP 90347 — 35203 Rennes cedex 2.

Tiré à part : Professeur Jean SENECAL, même adresse.

Article 1er — c'est un établissement public national doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière.

Article 2 — Sa mission sera d'enseigner les disciplines de santé publique et d'administration sanitaire et sociale nécessaires à la formation et au perfectionnement des personnels qui concourent à la protection sanitaire de la population et l'action sociale ainsi qu'aux médecins spécialistes désireux d'approfondir leurs connaissances en ces matières.

Elle aura une double vocation : nationale et internationale.

A noter que son appellation indique bien son rattachement exclusif au Ministère de la Santé.

La création d'une école de santé publique était une étape importante du concept de santé publique qui, apparu à la fin du XIXe siècle, s'est répandu dans le monde et en particulier en France avec Villermé, Louis et plus près de nous, Parisot.

Pierre René Villermé est né le 10 mai 1782 à Paris. Les guerres napoléoniennes seront pour lui un rude apprentissage et orienteront ses activités vers les problèmes sociaux. Il développera en particulier les sciences naissantes que sont la statistique et l'économie.

Dès 1824, il étudiait la mortalité des enfants dans les différents quartiers de Paris.

En 1855, son rapport sur l'état physique et mental des ouvriers employés dans les manufactures de coton, laine et soie ouvre la voie à la médecine sociale.

Il pousse un cri d'alarme sur la durée de travail des enfants : quinze heures, sept jours sur sept dans des ateliers dont treize heures de travail effectif infligées à des enfants de sept ans ce qui amène la loi de 1841 sur le travail des enfants. C'est grâce aussi à son influence que sont créées en 1864 les Annales d'Hygiène et de Médecine Légale et en 1897, un diplôme universitaire d'hygiène destiné aux médecins, pharmaciens, vétérinaires, ingénieurs et architectes. Il devient membre de l'Académie de Médecine en 1823.

Pierre Alexandre Charles Louis, autre académicien (1826*),* est né le 14 avril 1787.

Ses premiers travaux sont anatomo-pathologiques et portent essentiellement sur la phtisie.

Très tôt, il s'insurge du peu de précision qu'on rencontre trop souvent dans le langage de la médecine. Il a le désir d'y mettre plus d'exactitude et avec un petit groupe, créé la « société médicale d'observation ».

Il vise également à remplacer une méthode de recherche vague et incomplète par une méthode plus exacte et plus précise et ce sera la méthode de recherche « numérique » : « méthode qui consiste à tenir peu compte des assertions sans preuves, à se défier de l'hypothèse et à ne considérer comme vrai que ce qui découle rigoureusement et en nombre suffisant de faits, bien observés et soigneusement analysés ; méthode ardue mais sûre qui peut seule donner à la médecine l'exactitude qu'elle comporte et la faire avancer incessamment dans la voie du progrès ». (M. Barth).

De nombreux élèves français et étrangers bénéficient de son enseignement, en particulier :

— en Angleterre : William Farr qui en 1837 organisera l'enregistrement des causes de décès en Angleterre.
— aux USA : E. Bartlett, Schattuck qui en 1849 créent « l'American Statistical Association », Smith et Harris qui en 1872 créent « l'American Public Health Association ».

Parmi ces précurseurs et plus proche de nous, il faut citer Jacques Parisot de Nancy qui participe au mouvement de médecine sociale avec Léon Bernard, Léon Bourgeois, Edouard Rist. Dès 1920, il créé l'Office Public d'Hygiène Sociale de Meurthe et Moselle dont l'activité couvrait des domaines les plus divers : maladies contagieuses, goutte de lait, orientation professionnelle, problèmes des travailleurs immigrés, assainissement, ...

Jacques Parisot participa à la création de la section hygiène de la Société des Nations dont il deviendra président (1934).

En 1937, il organise la conférence internationale des instituts et écoles d'hygiène.

Pendant la deuxième guerre mondiale, les organismes de résistance formèrent le projet d'une école de santé publique française. Ce projet se concrétisa par l'ordonnance du 19 octobre 1945 créant un Institut National d'Hygiène comportant un département d'enseignement « destiné à compléter la formation scientifique et à assurer le perfectionnement en santé publique des médecins, pharmaciens et techniciens sanitaires ».

La loi du 5 février 1960 transformait l'Institut National d'Hygiène en, d'une part, l'INSERM (Institut National de Santé et de Recherche Médicale), d'autre part, l'Ecole Nationale de la Santé Publique.

Cette création venait combler le retard pris en France car de nombreuses écoles de santé publique étaient déjà créées dans différents pays dès la fin du XIX^e^ siècle : à Munich en 1882, Leeds 1884, Ann Harbour 1889, Bristol 1891, Lisbonne 1902, Glasgow 1903, Londres 1905, Saint Pétersbourg 1906, Liège 1908, Dunedin (Nouvelle Zélande) 1913, Bombay 1915, Berkeley 1915, Yale 1918, John Hopkins 1919 et Harvard 1926.

Par décret du 13 avril 1962, l'école française s'implantait à Rennes. Le conseil d'administration était présidé par le Docteur Le Gorgeu, puis à son décès par le Professeur Robert Debré, déjà président du Comité des Etudes.

Je fus le premier directeur de l'Ecole.

J'avais sollicité et obtenu d'être nommé directeur de cette nouvelle école car mes activités à l'étranger (Afghanistan, Afrique) et ma participation à plusieurs séminaires internationaux organisés par l'OMS m'avaient fortement convaincu de la nécessité d'une Ecole de santé publique en France. J'avais peut-être un peu sous-

estimé les difficultés qui m'attendaient. En premier, le refus brutal de collaboration du Directeur général de la santé hostile à l'implantation à Rennes. Heureusement, d'autres m'apportèrent leur appui et en particulier, l'inspecteur général Louis Peyssard, dont la collaboration loyale me fut très précieuse et Henri Freville, Maire de Rennes.

Autre exemple, Monsieur Marcellin, Ministre de la Santé, ne s'intéressa guère à l'Ecole, si ce n'est pour faire bénéficier l'hôpital de Vannes d'une partie des crédits destinés à l'Ecole. C'est ainsi que disparut l'un des deux bâtiments de laboratoires prévus. Malgré des démarches répétées, il ne m'a pas été possible de rencontrer le Ministre en trois ans.

Qu'entend-on par santé publique ?

La définition de la santé publique donnée par Winslow en 1925 nous parut trop restrictive. A l'époque, il était nécessaire de mettre l'accent sur la médecine préventive, collective, en l'opposant à l'action individuelle curative ; l'absence de mention des contraintes économiques donnait un caractère un peu utopique à cette définition. Ceci nous a conduit à proposer la définition suivante : « La santé publique (science de la santé) vise à prévenir les maladies, soigner les malades, rééduquer les infirmes, limiter les handicaps ainsi qu'à promouvoir la santé par des mesures sanitaires et sociales publiques ou privées, collectives ou individuelles. Ces mesures doivent être intégrées dans le plan de développement général du pays, s'appliquer à la totalité de la population et impliquer une participation active de cette population ». La santé de la population ne saurait être le seul apanage de fonctionnaires de santé publique.

Les débuts de l'école

En premier, il s'agissait de recruter des collaborateurs expérimentés. Ce fut le cas pour Yves Biraud qui quittait l'OMS pour nous apporter son expérience internationale, de Colette Même qui nous apportait la caution du Conseil d'Etat, de Louis et Geneviève Massé tout frais diplômés de Harvard, de Roger Pruvost de l'administration centrale, de Henri Dupin et Lily Henriette Aubry ayant l'expérience des pays sous-équipés de même que Philippe Hardy, architecte, de Marcel Juillan et Jacques Maurin de l'Institut Pasteur pour les laboratoires.

A ce groupe d'enseignants il convient d'ajouter Messieurs Lefevre pour l'administration, Briand pour la bibliothèque et Le Gall pour la gestion de l'hébergement et nos secrétaires : Madame Gardes et Madame Juillan.

Je ne saurais assez exprimer ma reconnaissance à ce groupe d'enseignants et d'administrateurs qui participèrent à cette création avec enthousiasme et courage.

Locaux

En 1962, nous disposions à Paris de deux bureaux dans un hôtel des Maréchaux, 1, rue de Tilsit occupé également par différents services du Ministère de la Santé. Le grand bureau avec lambris dorés et hauts plafonds ornés d'anges et de nuages sur fond bleu fut assez vite récupéré par le Docteur Aujoulat. L'autre, beaucoup plus modeste, était occupé par notre dévouée secrétaire, Madame Gardes. Ce fut pendant plusieurs mois notre antenne parisienne. A l'époque, toutes les décisions étaient encore prises à Paris et notre agent comptable a pu calculer qu'en une année, j'avais ainsi passé quatre vingt-douze jours à Paris ! A Rennes, l'école s'était vue attribuer provisoirement des locaux au Rectorat (bibliothèque provisoire, quelques bureaux et salles de cours) et à la Faculté de Médecine (laboratoires).

Sur le terrain de Villejean où devait s'implanter l'école, fut construite en quatre mois, la résidence Marbeuf, permettant d'accueillir cent vingts personnes. Ce bâtiment fut étrenné en octobre 1962 par les Pharmaciens Inspecteurs qui avaient l'habitude de se réunir tous les ans à Paris. Puis suivirent deux bâtiments préfabriqués abritant l'administration et les locaux d'enseignement.

Cette dispersion ne facilitait pas l'organisation de l'enseignement et la situation s'aggrava lorsqu'une directive du ministère nous imposa d'organiser des cours à Saint-Malo pour profiter des hôtels non occupés en hiver et pallier ainsi à la pénurie de logements à Rennes. Dans une certaine mesure, ces difficultés nous permirent d'établir rapidement les plans des bâtiments définitifs. Il me fut conseillé de présenter notre projet au Directeur du budget qui nous consacra une matinée entière à l'issue de laquelle il me laissa entrevoir que la réalisation en serait difficile.

Enseignement

La structure par département fut retenue. Par département, on entendait une unité pédagogique chargée de développer un enseignement important pour l'école. Chaque département devait intervenir dans la formation de sections d'élèves (on dirait aujourd'hui d'une filière d'enseignement).

Formés dans le même moule, l'école, par les mêmes professeurs, se côtoyant journellement, participant à des travaux pluridisciplinaires, ces différents personnels devaient par la suite être animés du même état d'esprit et travailler en parfaite collaboration.

Des réunions périodiques entre enseignants et même entre enseignants et élèves permirent, peu à peu, de préciser les objectifs de chaque enseignement, de base et de formation continue.

C'est ainsi que sept départements furent créés :

— Statistiques et épidémiologie : Yves Birault, Louis et Geneviève Massé,
— Administration hospitalière : Roger Pruvost, Louis Peyssard, Yves Samson,

— Architecture — urbanisme et génie sanitaire : Philippe Hardy
— Affaires sociales : Jean-Louis Besnard, Jeanne Besnard
— Planification et économie de la santé : Jacqueline Guirriec, Jean Ruff,
— Education sanitaire : Lily Henriette Aubry
— Nutrition : Henri Dupin.

A cela, il faut ajouter pour les laboratoires : Marcel Juillan, Gérard Neveu.

Une des difficultés les plus sérieuses rencontrée fut la demande du ministère des finances de supprimer le département statistiques, jugeant que cet enseignement pouvait être fait par d'autres institutions, en particulier, l'INSEE. Ce point fut l'objet d'une âpre discussion lors de la première réunion du Conseil d'Administration mais cet enseignement de base d'une école de santé publique fut finalement maintenu à l'école.

Je voudrais insister sur la difficulté de l'enseignement de la planification et de l'économie de la santé.

La médecine moderne étant devenue de plus en plus coûteuse, les choix sont apparus inéluctables et peu à peu s'est imposée la nécessité d'étudier, pour un meilleur service rendu, les conditions optimales de répartition des ressources. Parler de prix de la vie humaine, de rentabilité des actions, obliger à des choix rationalisés n'a pas été sans créer des troubles dans l'esprit des médecins. Ancrés dans des certitudes telles que « la santé n'a pas de prix » ou « la santé avant tout », les médecins, s'estimant en contradiction avec l'éthique, ressentaient un sentiment de culpabilité. Ces notions sont aujourd'hui plus familières, mais la notion d'économie de la santé est encore insuffisamment perçue.

Je ne peux entrer dans le détail des dix enseignements de base qui furent appliqués dès la première année. Je signalerais cependant la formation des professeurs de déficients sensoriels de beaucoup la plus ancienne puisqu'elle est la suite de l'enseignement collectif des sourds et muets, fondé avant la révolution de 1789, par l'Abbé de l'Epée. Les autres enseignements s'adressaient aux médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique, à différents personnels sociaux et en premier aux inspecteurs généraux de l'action sanitaire et sociale.

Deux nouvelles sections furent créées :

— celle des directeurs d'hôpitaux. Jusque-là les directeurs d'hôpitaux ne bénéficiaient d'aucune formation et beaucoup n'avaient que quelques notions de droit et de comptabilité. Or, l'administration d'un hôpital est complexe et difficile, le directeur doit respecter un budget, suivre les directives du ministère, satisfaire, selon les possibilités, les désirs des médecins.
— celle des ingénieurs de santé publique, qui montrait bien l'importance en santé publique des problèmes d'environnement qu'il s'agisse d'habitat ou de pollution.

Dès les premiers cours, la participation d'étrangers, en particulier africains, fut importante. La formation de base insuffisante des ressortissants des pays sous-

équipés nous amena à créer à leur intention deux formations spécialisées, l'une d'*économe des hôpitaux,* parallèle à celle de la formation des directeurs d'hôpitaux et l'autre *d'ingénieurs des travaux ruraux et des techniques sanitaires.* Cette dernière formation était dispensée moitié à l'école du génie rural de Strasbourg et moitié à Rennes.

C'est dans des locaux provisoires que fut organisé, en janvier 1963, à la demande de l'OMS, le premier séminaire de santé publique organisé en France, présidé par le Professeur Tiberghien, économiste, qui devait recevoir le prix Nobel quelques années plus tard. Ce cours s'est adressé à trente-quatre élèves dont vingt-sept étrangers et parmi ces étrangers, le Docteur Hyppolite Aye qui devait devenir Ministre de la Santé de Côte d'Ivoire.

En 1964, fut organisée à Rennes la première réunion des directeurs d'Ecole de Santé Publique d'Europe qui aboutira l'année suivante à la création de l'Association Européenne des Ecoles de Santé Publique, dont l'ENSP assurera le secrétariat général.

Peu à peu des professeurs et assistants furent engagés et nous pûmes obtenir pour eux, après bien des discussions, un statut provisoire comparable à celui des professeurs de l'enseignement supérieur. Je crois que le statut n'est toujours pas entériné.

En 1965, existaient à l'école, cinq postes de professeurs 1ère catégorie, sept postes de professeurs 2ème catégorie, seize postes d'assistants. A côté de ces enseignants permanents, de nombreux vacataires apportaient à l'Ecole le fruit de leur expérience.

La recherche, la bibliothèque, le centre de documentation.

Dès 1963, l'ENSP recevait trois cent cinquante périodiques et plus de mille volumes et créait une banque de données santé informatisée.

La recherche fait partie de tout enseignement. Lors de la création de l'école nous avions demandé que deux unités de recherche INSERM soient accordées à l'ENSP, ce qui fut refusé. La première unité de santé publique fut installée au Vésinet ; la seconde, travaillant sur les problèmes sociaux, à l'Institut du service social de Montrouge.

Ceci aurait facilité le développement de la recherche à l'école, ce qui se fit cependant en particulier par la rédaction par les élèves des mémoires de fin d'études. Par exemple, signalons le travail de Jardel en 1963 sur l'informatisation de l'hôpital. Quelques années plus tard, Jardel devenait le Directeur général adjoint de l'OMS.

Conclusion

En 1966, l'École nationale de la santé publique était officiellement inaugurée, quelques semaines après mon remplacement. Elle disposait de ses locaux, de son

budget et d'un corps de vingt-huit enseignants permanents. L'enseignement de la santé publique en France allait pouvoir se développer. Depuis cette date, l'ENSP n'a cessé de se développer. Pour l'enseignement il peut s'agir de formations initiales : dix filières longues dont une pour les médecins inspecteurs de la santé et une autre pour les médecins scolaires, soit quatre cents élèves en 2004. Pour les sections de perfectionnement : deux cent trente neuf sessions pour quatre mille neuf cent onze participants d'origine très diverses, pour l'année 2004 également.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Beclard J. — Eloge de Monsieur Villermé. *Mémoires de l'Académie Impériale de Médecine,* 1865-1866, LXC-LLV111.

[2] Beclard M. T. — Eloge de Ph. Louis 834. *Mémoire de l'Académie de Médecine*, 1875, XXXI. I-XXI.

[3] Debre R. — Inauguration de l'ENSP, *Cahier ENSP*, 1966.

[4] ENSP. — Enseignement et recherche en santé publique. Etat des lieux. *ENSP,* 2004.

[5] ENSP. — Formation continue en santé publique. *ENSP,* 2005, 1 vol., 275 p.

[6] Freville M. — Projet de loi portant création de l'Ecole nationale de la santé publique, 1960.

[7] Masse L. — Histoire de l'ENSP. *ENSP,* 1987, 1 vol., 111 p.

[8] Senecal J. — L'Ecole nationale de la santé publique in *La santé en Bretagne*, Hervas 1992, 445-453.

[9] Vernois M. — Eloge de M. Villermé. *Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine*, 1863-1864, *XXIX*, 169-175.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1361-1373, séance du 3 octobre 2006

Construire l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP)

MOTS-CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE/ENSEIGNEMENT ET ÉDUCATION.

Build the ehesp

KEY-WORDS (Index medicus) : PUBLIC HEALTH/EDUCATION.

Jacques HARDY*

RÉSUMÉ

Le législateur a souhaité la création d'un grand établissement dénommé Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique afin de donner une plus grande efficacité et une meilleure visibilité à l'enseignement de la santé publique. La mise en œuvre de cette volonté pose la question de l'articulation des formations professionnelles et académiques dans ce champ particulier.

SUMMARY

The legislator wished the creation of an important establishment named '' School of High Studies in Public health '' to give a greater efficiency and a better visibility to public health education. The implementation of this will raises the question of the structuring of the vocational and academic trainings in this particular field.

La création de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) est prévue par les articles 84 et suivants de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 :

* Établissement Français du Sang, 20 avenue du Stade de France, 93218 La Plaine Saint Denis Cédex.

Tirés à part : Professeur Jacques HARDY, même adresse.

« *L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, établissement public de l'Etat à caractère scientifique, culturel et professionnel, est placée sous la tutelle des ministres chargés de la santé, des affaires sociales, de l'éducation et de la recherche. Elle a pour mission :*

— *d'assurer la formation des personnes ayant à exercer des fonctions de direction, de gestion, d'inspection ou de contrôle dans les domaines sanitaires, sociaux ou médico-sociaux et notamment de celles relevant du ministre chargé de la santé et du ministre chargé des affaires sociales ;*
— *d'assurer un enseignement supérieur en matière de santé publique ; à cette fin, elle anime un réseau national favorisant la mise en commun des ressources et des activités des différents organismes publics et privés compétents ;*
— *de contribuer aux activités de recherche en santé publique ;*
— *de développer des relations internationales dans les domaines cités précédemment, notamment par des échanges avec les établissements dispensant des enseignements comparables.*

Les modalités d'exercice de ses missions par l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique et ses règles particulières d'organisation et de fonctionnement sont fixées par décret en Conseil d'Etat dans les conditions prévues à l'article L. 717-1 ». *Ces dispositions ont été codifiées à l'article L. 756-2 du code de l'éducation et à l'article L. 1415-1 du code de la santé publique.*

En même temps qu'un véritable intérêt, voire un certain désir, l'annonce de la création de l'EHESP a suscité de l'inquiétude chez tous ceux qui sont potentiellement concernés par cette réforme. Cela est assez normal dès lors qu'elle ne se fait pas ex nihilo. Le dispositif français d'enseignement et de recherche en santé publique est en effet plutôt pléthorique si l'on s'en tient à l'existence de plus de cent cinquante diplômes de masters dans ce champ et à la diversité des acteurs de la formation (départements de santé publique dans les facultés de médecine, ENSP, CNAM, écoles d'ingénieurs et de commerce) et de la recherche qu'il s'agisse de l'université ou des grands organismes que sont l'INSERM, le CNRS, ou l'IRD.

Les réactions enregistrées à l'annonce de la réforme montre que chacun pouvait (peut ?) continuer à vivre dans son coin sans ressentir de façon trop incommodante les conséquences de l'atomisation constatée, déplorée, par le législateur et qui est, sans doute une des contreparties de l'autonomie. Chaque université et, en son sein, chaque faculté de médecine ou presque a son département de santé publique qui, lui-même, propose un master et souhaite inscrire ses enseignements et ses recherches au sein de l'école doctorale. En même temps et de façon assez récente la place occupée dans la hiérarchie des préoccupations collectives par les questions sanitaires (et sociales) a trouvé son écho dans l'enseignement supérieur avec une floraison de diplômes de troisième cycle (notamment des DESS et aujourd'hui des masters professionnels) dans des disciplines diverses : le droit, l'économie, la sociologie, la

géographie. Bien avant cela, la partition historique entre l'université et les écoles d'application des fonctions publiques avait conduit à la création de l'ENSP. En France, il faut attendre une ordonnance du 19 octobre 1945 portant réorganisation du ministère de la santé publique (art. 13) pour qu'une Ecole Nationale de la Santé Publique soit instituée comme département de l'Institut National d'Hygiène. Un arrêté du 9 mai 1949 lui permettra d'accueillir des boursiers étrangers mais, faute de pouvoir y obtenir un diplôme de santé publique (ils se voient délivrer une simple attestation d'assiduité) ceux-ci préfèrent s'inscrire dans les écoles étrangères et, pour les francophones, au Canada. Pour pallier ce handicap, un arrêté interministériel du 26 février 1958 crée un diplôme conjoint du ministère de la santé et du ministère de l'éducation nationale dénommé « diplôme d'Etat en santé publique » et destiné à des médecins ayant suivi l'enseignement de l'Ecole et satisfait aux épreuves de contrôle des connaissances. La loi du 21 juillet 1960 érige cette école sans personnalité morale en établissement public administratif et le décret du 13 avril 1962 l'organise et prévoit sa localisation à Rennes. Cette réforme est notamment motivée par la volonté d'offrir un enseignement de santé publique en langue française à une époque où cette « discipline » est fort peu présente dans les facultés de médecine. Elle devait selon ses créateurs être le lieu de formation de tous les personnels de santé publique (y compris les personnels de la sécurité sociale) et devait, pour ce faire, être dotée d'un corps enseignant en statistiques et épidémiologie, administration hospitalière, affaires sociales, architecture, urbanisme, génie sanitaire, éducation sanitaire, nutrition. Le premier directeur de la nouvelle école, le professeur Jean Sénécal, souhaitait même que les assistants des facultés de médecine enseignant la santé publique passent par l'ENSP. De plus, la nouvelle institution devait être dotée de deux équipes INSERM, l'une en sciences sociales, l'autre en santé publique. Elles furent finalement créées ailleurs. Ces difficultés n'ont pas empêché l'école de rechercher des collaborations avec le monde de l'enseignement supérieur. Le 13 février 1973 le diplôme d'ingénieur du génie sanitaire entre dans la liste des titres d'ingénieur comme diplôme de spécialisation. La même année, le conseil de l'Université de Rennes 1 se déclare favorable à ce que des doctorats (de troisième cycle probablement) soient préparés au sein de l'ENSP. Le ministre des affaires sociales s'y est opposé.

Dans un contexte aujourd'hui marqué par la diversité des acteurs concernés et des intérêts en jeu, l'exposé des motifs de la loi de santé publique évoquant l'insuffisante coordination de l'offre pédagogique a spontanément reçu l'approbation des intéressés en même temps qu'il a éveillé leur crainte d'avoir à entrer dans un processus de rationalisation de l'offre de formation synonyme d'atteinte à l'autonomie.

A l'évidence, la réforme ne saurait, sans risque majeur d'échec, être porteuse d'une telle conséquence. Elle doit offrir à ceux qui accepteront d'y entrer, puisque le choix de la contrainte ou de l'incitation forte ne sont pas à l'ordre du jour, plus que ce dont ils disposent aujourd'hui en termes de moyens matériels et humains, de capacité d'initiative, de visibilité nationale et internationale.

Même si la première est tenue d'entrer dans la nouvelle organisation, alors que la seconde est appelée au volontariat ceci vaut aussi bien pour l'ENSP que pour l'Université.

Ecole d'application et Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

La question de la place de l'ENSP dans la réforme semble être sans objet puisque la loi du 9 août 2004 prévoit son intégration pure et simple dans le futur établissement puisque l'article 86 de la loi est ainsi rédigé « *L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique assume en lieu et place de l'Ecole Nationale de la Santé Publique les droits et obligations de l'employeur vis-à-vis de ses personnels. Ceux-ci conservent les mêmes conditions d'emploi. Les biens, droits et obligations de l'Ecole Nationale de la Santé Publique sont transférés à l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique. Ce transfert est exonéré de tous droits ou taxes et ne donne pas lieu à rémunération* ». Le projet de décret constitutif pris en application de la loi va évidemment dans ce sens et fixe un terme à l'existence de l'établissement public administratif qu'est l'ENSP dès lors que l'EHESP sera effectivement créée.

Or, comme en atteste l'exposé des motifs de la loi précitée, la réforme n'a pas pour but de transformer l'ENSP en EHESP en changeant le nom, le statut et en étendant les missions de l'actuel établissement. Elle poursuit, en même temps que le maintien et le développement des formations destinées aux élèves fonctionnaires formés à Rennes, l'objectif de construction d'un réseau « *national favorisant la mise en commun des ressources et des activités des différents organismes publics et privés compétents » (Art. 84 et 85 de la loi précitée)*. C'est dire que l'EHESP sera composée, à terme, de plus d'éléments que la seule ENSP. Le projet de décret constitutif ne dit pas autre chose lorsqu'il prévoit, en empruntant au droit commun des établissements d'enseignement supérieur et en ses articles 15, 16 et 17, les différentes catégories de « *composantes* » qui pourront être créées au sein de la nouvelle école.

L'EHESP sera organisée en « *départements* » qui pourront se consacrer à la formation, à la recherche ou aux deux activités. Des « *instituts* » pourront être créés en son sein et elle pourra se doter de « *services communs* ».

Les différences entre ces trois catégories tiennent :

— aux modalités de création et d'organisation,
— au degré d'autonomie par rapport à l'EHESP.

Les départements et les services communs, quelles que soient leurs fonctions, sont créés par le conseil d'administration de l'EHESP. Les instituts sont crées par arrêté conjoint des ministres exerçant la tutelle sur l'école.

Leurs modalités d'organisation sont différentes. Les départements et les instituts sont forcément dotés d'un conseil alors que l'existence de celui-ci est facultative pour les services communs. Tous sont dirigés par un directeur qui est élu par le conseil dans les départements, désigné dans des conditions fixées par l'arrêté de

création pour les instituts et nommé par le directeur de l'école pour trois ans s'agissant des services communs.

Telles sont les données permettant de se prononcer sur la forme la mieux adaptée à l'actuelle ENSP au sein de l'EHESP. Mais, bien évidemment, la réponse à la question posée, ne saurait se réduire à une approche juridique. En pratique, il faut s'interroger sur les missions qui doivent être imparties à la future composante et sur les projets de développements qu'elle peut légitimement nourrir pour choisir la forme juridique la plus adéquate.

Les missions actuelles de l'ENSP sont définies par le décret *nº 93-703 du 27 mars 1993* qui lui confie le soin :

— *de participer à la formation professionnelle initiale et continue des personnels chargés des affaires sociales et de la santé, d'assurer plus particulièrement celles des cadres supérieurs des services extérieurs de ces ministères et des établissements publics de santé et des établissements ou organismes publics sociaux et médico-sociaux ;*

— *d'apporter son concours aux autres départements ministériels, aux collectivités territoriales, aux institutions publiques et privées, aux organisations syndicales et aux associations, pour la formation de leurs cadres responsables d'activités sanitaires, sociales, médico-sociales ou concernant l'environnement ;*

— *de concourir à l'approfondissement des connaissances dans les domaines de sa compétence par des programmes de recherche et d'études établis soit à son initiative, soit à la demande des pouvoirs publics, en collaboration, le cas échéant, avec des universités et des organismes nationaux ou internationaux ;*

— *d'entreprendre des actions de coopération à caractère international en matière d'enseignement et de recherche à la demande des pouvoirs publics ou d'Etats et d'organisme de recherche ou de formation étrangers.*

Pour mener à bien ces missions l'école s'est dotée d'une organisation en trois départements pédagogiques, en une dizaine de filières professionnelles et en services supports. Pourvue d'un corps enseignant permanent (70 personnes) elle fait appel à de très nombreux chargés de cours (1 600 par an) et dispose d'un budget annuel de 50 millions d'euros.

La création de l'EHESP pose le problème de l'articulation entre la structure actuelle et la future institution.

Il est possible, c'était le scénario, retenu par le rapport IGAS/IGAENR du mois de juin 2004, d'imaginer une pure et simple insertion de l'ENSP dans l'EHESP. Gardant ses missions, son organisation, ses financements, l'actuelle école devient une composante autonome du nouvel EPSCP sur le modèle de certains instituts universitaires qui peuvent, par convention passée entre eux et l'université à laquelle ils sont administrativement rattachés, mettre à disposition ou bénéficier de la mise à disposition de certaines fonctionnalités (scolarité, service des affaires internationales, accès des étudiants aux centres de documentation, échanges de services ensei-

gnants, mise à disposition de personnels non enseignants). Un tel scénario serait sans doute très apprécié de certains milieux professionnels qui militent pour le *statu quo* en plaidant la « *spécificité* » de leur formation par rapport aux enseignements universitaires. Elle recueillerait aussi, peut-être, le soutien de certains personnels de l'ENSP, inquiets de se retrouver placés sous la tutelle de l'administration de l'éducation nationale. Elle pourrait même convenir à certains universitaires soucieux de ne pas voir le niveau de la future EHESP « *abaissé* » par la présence, en son sein, d'une école d'application.

Pour autant on mesure bien les inconvénients d'un tel dispositif.

Ils se résument en une question : « *Faut-il, pour cela, créer une EHESP ?* ». L'insertion de l'ENSP dans une autre structure est en effet, dans ce cas, une source de difficultés sans aucun avantage en rapport. L'école actuelle fonctionne à la satisfaction des élèves, des employeurs et des financeurs. S'il s'agit de la conserver à l'identique au sein de l'EHESP, il vaut mieux l'en extraire d'emblée et modifier, sur ce point, la loi de santé publique. Ce retour en arrière n'empêchera nullement de poursuivre l'objectif de construction d'un réseau d'enseignements académiques en santé publique (le seul *stricto sensu* envisagé par la loi) par la mise en commun de l'offre de formation universitaire. Peut-être même qu'il en facilitera la réalisation puisque, dans cette hypothèse, la construction de l'EHESP deviendrait l'affaire du seul ministère de l'éducation nationale au lieu d'être, comme aujourd'hui, un dossier interministériel.

A cette lecture de la loi caricaturée en un « collage » entre l'existant qu'est l'ENSP et le virtuel qu'est le réseau des enseignements universitaires de santé publique, il est permis d'opposer une autre vision qui se fonde sur la notion même de santé publique.

« La santé publique est un système d'actions qui intervient sur les conditions collectives de la santé et utilise des disciplines scientifiques comme la sociologie, l'épidémiologie, l'économie, le droit, les savoirs de l'ingénieur, l'ensemble des disciplines de la biomédecine, etc. Il s'agit pour l'ensemble des acteurs de ce système de promouvoir les conditions d'un meilleur état de santé des populations, par des interventions touchant peu ou prou à l'ensemble des secteurs de l'activité humaine.

Les problèmes rencontrés, que ce soit du côté de l'environnement (l'amiante, la pollution, les éthers de glycol), que de celui du développement social (misère, exclusion) nécessitent pour être pris en compte, des études très pointues des experts de ces champs, épidémiologistes, physiciens, biologistes, sociologues, économistes, etc. Pour autant, ces problèmes ne pourront se traiter sans une mise sur agenda politique qui nécessite des études de sociologie et de psychologie appliquée, une capacité de mobilisation des populations concernées, l'organisation de campagnes de lobbying suffisamment convaincantes, une bonne connaissance du droit et de la science politique en général.

Tenir compte de ces exigences appelle plusieurs transformations. Les cursus proposés doivent s'ouvrir sur des métiers diversifiés : des scientifiques adonnés à la recherche fondamentale ou appliquée dans les diverses disciplines du champ de la

santé publique ; des administrateurs capables de mettre en œuvre des programmes d'action ; des lobbyistes capables de faire le siège des décideurs politiques ; des éducateurs capables de mobiliser la population dans l'analyse des problèmes et la recherche de solutions ; des ingénieurs capables d'identifier les problèmes et d'inventer les traitements nécessaires, etc. ».

Il est très facile de vérifier la pertinence des ces propositions en examinant l'organisation des grandes écoles de santé publique à travers le monde et les missions qu'elles assument qu'il s'agisse, par exemple, de Harvard ou de la London School of Public Health and Tropical Médicine. On peut aussi, pour ce faire, se référer aux grandes fonctions de la santé publique admises au niveau international.

Dès lors, il paraît judicieux de penser qu'il y a place, au sein de l'EHESP, école de santé publique, pour une composante chargée de former ceux que, dans d'autres systèmes, on appellerait des « administrateurs de santé » et qui sont en France, pour l'essentiel, les fonctionnaires œuvrant dans le champ sanitaire et social dans le cadre de l'une des trois fonctions publiques.

Ce « cœur de métier » correspond à la première mission assignée par la loi du 9 août 2004 à l'EHESP. Dans notre système français d'enseignement supérieur il s'exerce à l'extérieur des institutions universitaires et ne donne pas systématiquement lieu à l'obtention d'un diplôme dans le contexte du LMD. La pression de certains milieux professionnels, le niveau réel d'entrée de l'immense majorité des élèves fonctionnaires, la densité et la diversité de l'offre de diplômes en santé publique sur l'ensemble du territoire national, poussent d'ailleurs, pour le moment, à pérenniser cette situation et à dissocier formation professionnelle et formation académique. Les premières pourraient, ce qui, sauf exception, n'est pas le cas aujourd'hui, déboucher sur des diplômes professionnels authentifiés par un arrêté conjoint des ministres exerçant la tutelle sur l'école. Les secondes ont *a priori* vocation à se développer dans d'autres composantes de l'EHESP et, à être ouvertes, aux élèves fonctionnaires qui souhaiteraient s'y inscrire. Dans ce contexte, la composante formation professionnelle n'a pas vocation (même si elle peut choisir de le faire) à développer un effort particulier dans le champ de la recherche académique. Elle a plutôt vocation à développer des activités d'expertise au service des mondes professionnels qu'elle contribue à former de façons initiale et continue. Rien cependant ne s'oppose à ce que la composante chargée, dans la situation qui vient d'être sommairement rappelée, des formations professionnelles soient également porteuses d'une offre de formation académique diplômante dans un champ proche des préoccupations des élèves qu'elle scolarise. On peut ainsi imaginer qu'elle soit l'organisatrice d'un diplôme de master pour lequel l'EHESP serait habilité dans le champ des sciences humaines et sociales mention santé publique et intitulé « politique et gestion en santé publique » s'inspirant de ce qui se pratique dans les écoles anglo-saxonnes de santé publique sous la bannière « *Health Policy and Management* ».

Conformément à la politique d'habilitation promue par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, la localisation de ce master dans la composante

« formation professionnelle » ne peut s'envisager sans un fort adossement à la recherche c'est-à-dire à une équipe propre à l'institut ou à une équipe de l'EHESP.

Ces hypothèses invitent donc à penser deux possibilités :

— une composante uniquement dédiée aux formations professionnelles de fonctionnaires pouvant délivrer des diplômes propres et poursuivant des activités qui tiennent plus de l'expertise que de la recherche au sens académique du terme ;

— une composante d'enseignement et de recherche ajoutant à la compétence décrite ci-dessus la capacité d'offrir un master de santé publique dans un domaine proche de son « cœur de métier ».

Dans le premier cas, la spécificité de la mission unique conduit à préconiser la création d'un institut très autonome par rapport à l'EHESP et bénéficiant de financements *ad hoc*, d'institutions propres dérogeant aux principes de gouvernement des EPSCP au profit d'une représentation privilégiée des donneurs d'ordre (les employeurs) et des milieux professionnels.

Dans le second scénario il est possible d'hésiter entre un institut et un département d'enseignement et de recherche. L'absence totale d'autonomie du second par rapport à l'EHESP n'est pas un problème si les organes de l'école font une place suffisante aux donneurs d'ordre et aux milieux professionnels. L'intégrité des financements dédiés aux formations professionnelles n'est pas non plus un problème à l'ère de la LOLF et de la comptabilité analytique. L'élection du directeur de département par le conseil lui-même composé des trois tiers habituels dans les EPSCP constituerait un « choc culturel » pour les ministères de la santé et des affaires sociales et pour les milieux professionnels. Elle n'est pas en elle-même un élément suffisant pour écarter l'hypothèse de formations professionnelles organisées dans le cadre d'un département d'enseignement et de recherche de l'EHESP surtout si l'on se rappelle qu'un contrat d'objectifs et de moyens conclu entre l'école et les ministères de tutelle permettra, en plus des arrêtés de formation organisant les dispositifs pédagogiques destinés aux fonctionnaires, de rassurer les donneurs d'ordre et les milieux professionnels sur l'adaptation des formations aux exigences des employeurs.

Reste la question des services communs et de la logistique permettant de faire vivre concrètement l'EHESP.

Aujourd'hui l'ENSP est dotée d'une direction des affaires internationales, d'un service de la formation continue et d'un centre de documentation et de ressources pédagogiques, qui, dans un EPSCP, pourraient être érigés en services communs. Quel que soit le périmètre de ses missions, la composante qui prendra la suite de l'ENSP continuera à avoir besoin des services fournis par ces entités. Il est donc concevable de les y maintenir et de considérer que l'EHESP doit, par ses propres moyens, se donner les moyens de constituer progressivement des services communs. Il y a là un risque non négligeable de pénaliser durablement le développement de la future institution. La décision appartiendra aux organes de la future EHESP

puisque la loi du 9 août a prévu que l'intégralité du patrimoine de l'ENSP serait dévolue à l'EHESP. Ceci limite les possibilités d'autonomie d'un éventuel institut des formations destinées aux élèves fonctionnaires.

On peut, à l'opposé, plaider pour que ces entités soient effectivement apportées au capital de départ de l'EHESP sous réserve que leur financement soit, dès la première année de fonctionnement de la nouvelle école, équitablement partagées entre les ministères de tutelle au lieu d'être, comme aujourd'hui dans l'ENSP, à la charge des seuls ministères chargés de la santé et des affaires sociales. Fortes de leur expérience elles offrent un socle permettant d'envisager des actions au nom de l'EHESP permettant de la rendre visible dans le concert international des écoles de santé publique.

Il en va de même pour les services « supports » organisés au sein de l'actuelle ENSP : direction des systèmes d'information, service communication, contrôle de gestion, direction des finances, direction des ressources humaines, direction de la logistique et de la clientèle. Ils peuvent apporter leur expérience de gestion d'une grande école à l'EHESP pour lui permettre d'être immédiatement opérationnelle sous réserve, là encore, d'abonder leur financement au-delà des ressources actuelles de l'école et de renforcer leurs effectifs tant il est vrai que leur charge de travail excède déjà, souvent, leur capacité de faire.

Une telle démarche permet de construire le « pilier » des formations professionnelles destinées — lorsqu'elles sont initiales — tant que la construction statutaire n'aura pas évolué, aux fonctionnaires œuvrant dans le champ sanitaire et social. Elle ne dit rien évidemment de la construction de l'autre « pilier » voulu par le législateur qui doit permettre *« d'assurer un enseignement supérieur en matière de santé publique ; à cette fin, elle (l'EHESP) anime un réseau national favorisant la mise en commun des ressources et des activités des différents organismes publics et privés compétents » et « de contribuer aux activités de recherche en santé publique »*.

Un réseau délivrant des enseignements en santé publique

L'enseignement supérieur et la recherche en matière de santé publique ne sont pas à construire, ils existent de façon plutôt pléthorique. Il s'agit donc moins de créer que d'organiser autrement pour « *mettre en commun* » comme le dit la loi précitée. C'est un exercice difficile dès lors que la contrainte est exclue et que la forte incitation assortie de moyens substantiels n'a jamais été explicitement évoquée comme une méthode possible pour construire l'EHESP.

A la différence de ce qui va arriver pour les formations professionnelles, il paraît donc prudent de penser l'élaboration de ce pilier dans la longue durée sans que l'on puisse pour autant s'en remettre aux vertus du temps qui passe pour convaincre les universitaires de s'engager dans cette construction qui ne saurait être uniquement juridique et financière mais doit, avant tout, reposer sur un projet pédagogique et scientifique.

Ici, la question n'est pas tant « *que faut-il enseigner dans une école de santé publique ? »* car, le corpus mis en œuvre dans les grandes écoles existant à l'étranger tempéré d'une once de « génie français » permet de répondre sans difficulté à cette question, mais plutôt : « *comment constituer le socle de l'enseignement et de la recherche de l'EHESP ?* ». Il faut en effet donner, le plus rapidement, possible un corps à ce réseau d'enseignement en respectant deux contraintes :

— l'autonomie des universités que l'on ne peut contraindre à collaborer avec la nouvelle école ;
— la rareté des moyens financiers, humains et matériels susceptibles d'être affectés d'emblée à l'EHESP.

On peut y ajouter la volonté affichée par la direction de l'enseignement supérieur de réduire le nombre de masters offerts pour garantir la qualité du dispositif de formation.

Pour autant il ne paraît pas raisonnable d'ouvrir une école des hautes études qui ne serait pas immédiatement capable d'inscrire des étudiants dans ses formations. Pour ce faire il est possible d'imaginer des co-habilitations entre l'EHESP et des universités sur la base de diplômes existants.

Cette proposition présente plusieurs avantages en rapport avec le souci de rendre effective la création du « pilier » universitaire de l'EHESP :

— Elle permet de couvrir d'emblée une large partie des fonctions ordinairement dévolue aux écoles de santé publique. Ainsi la future école n'est pas « réduite » à la formation des « administrateurs de santé ». Elle offre des formations dans trois champs qui figurent au programme de toutes les grandes institutions comparables dans le monde. Par contre elle ne propose rien en épidémiologie. Il convient bien entendu d'examiner au plus vite la possibilité de remédier à un état de fait qui prive la nouvelle école d'une offre dans un domaine fondamentale en matière d'enseignement et de recherche en santé publique.
— Elle jette les bases « physiques » du réseau voulu par le législateur sur le fondement de pôles géographiques spécialisés qui peuvent attirer à eux des collaborations et donner ainsi envie à d'autres partenaires universitaires de s'inscrire dans le nouveau dispositif.
— L'opération se fait sur la base de diplômes existant c'est à dire à coût constant et créé immédiatement une offre pédagogique de la future école.

Il s'agit de créer un socle pour permettre le développement de l'EHESP qui sera poursuivi simultanément dans deux directions :

— diversifier l'offre au niveau master ;
— créer et faire fonctionner une école doctorale en santé publique.

Diversifier l'offre au niveau master c'est, on l'a dit plus haut, inclure au plus vite une offre en épidémiologie et en bio statistique. C'est aussi couvrir le champ de la santé

au travail, de la médecine internationale et/ou du développement et, progressivement, tous ceux qui doivent figurer dans l'offre pédagogique d'une école des hautes études dévolue à la santé publique. C'est également se préoccuper de rayonnement et de coopération internationale. L'EHESP ne partira pas de rien puisque, prenant la suite de l'ENSP, elle coordonne un consortium international de formation avec cinq autres établissements : l'École de santé publique de Copenhague, l'École andalouse de santé publique de Grenade, l'Institut de santé publique de Cracovie, le département de santé publique de l'Université de Sheffield et l'université de Rennes I. La formation en santé publique « Europubhealth » développée par ce consortium a obtenu le label Erasmus Mundus décerné par la commission européenne en 2005 et ouvrira à la rentrée universitaire 2006. Elle pourra également bénéficier de l'expérience internationale des partenaires universitaires précités et sera membre d'un certain nombre d'associations internationales de santé publique au nombre desquelles figurent l'« Association of Schools of Public Health in the European Region » (ASPHER), et « European Health Management Association » (EHMA).

Créer et faire fonctionner une école doctorale en santé publique est évidemment indispensable dans le cadre du grand établissement voulu par le législateur. Il est sans doute possible d'imaginer pour ce faire un mode de fonctionnement inspiré de celui de l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales avec des « directeurs d'études » qui seront des universitaires venus organiser des séminaires doctoraux et diriger des thèses dans leur spécialité. Le plus difficile ici n'est sans doute pas l'organisation concrète (qui refusera d'être élu comme directeur d'études au sein de la future école ?) mais le statut du doctorat en santé publique. Essentiellement, pour ne pas dire exclusivement, poursuivi aujourd'hui par des médecins il devrait, pour être en phase avec la logique de construction de l'EHESP, s'ouvrir significativement à des non médecins. Dès lors, comme cela s'est produit pour les sciences politiques ou les sciences de l'information et de la communication il sera nécessaire, un jour, de s'interroger sur la possibilité de créer, sinon une discipline, au moins une section de CNU non spécifiquement médicale consacrée à la santé publique. Pour l'heure en effet,, la section 46 du conseil national des universités (CNU) intitulée « Santé publique, environnement et société » comporte quatre sections : épidémiologie, économie de la santé et prévention ; médecine et santé au travail ; médecine légale et droit de la santé ; bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication. ».

Il va sans dire que ce projet doit être pensé dans la durée. L'ENSP va immédiatement rejoindre l'EHESP, l'université y viendra sans doute de façon plus lente. La vie de la future école sera, comme pour tous les établissements d'enseignement supérieur, rythmée par les contrats quadriennaux. Le premier devra être conclu au plus vite car sa signature et son contenu constitueront les éléments d'un message fort adressé à tous ceux qui doutent encore de l'intérêt de la réforme et hésitent à y prendre leur place.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1361-1373, séance du 3 octobre 2006

DISCUSSION

M. René MORNEX

J'ai découvert dans les présentations que l'école de Rennes n'était pas, comme on le croyait autrefois et dans le milieu médical hospitalier, l'école des seuls directeurs d'hôpitaux avec une connotation un peu négative. Ayant pris des responsabilités au sein de la FHF, j'ai découvert que la réalité était autre. Pour l'avenir, ne pensez-vous pas que la solution est de former une filière professionnelle au sein d'universités au contact avec des facultés de médecine, comme c'est souvent le cas pour les écoles d'ingénieurs insérées dans les universités ?

L'ENSP ne forme pas seulement les directeurs d'hôpitaux. Sa mission telle qu'elle est fixée par un décret de 1993, lui confie la charge de former les fonctionnaires des services déconcentrés de l'Etat (médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique, ingénieurs du génie sanitaire, inspecteurs des affaires sanitaires et sociales) et les cadres de direction des établissements de santé (directeurs d'hôpitaux, directeurs des soins) des établissements sociaux et médico-sociaux (directeurs). L'école est non seulement chargée de leur formation initiale mais elle contribue également de manière très significative à leur formation professionnelle continue. Cette diversité des publics est une source d'enrichissement mutuel. Elle permet de développer des réflexes interprofessionnels qui se révèlent très utiles sur le terrain au moment où se développent les réseaux de soins et la territorialisation des politiques sanitaires et sociales. Ce « modèle » de formation très largement dominé par la professionnalisation (enseignement par les pairs, stages longs, immersion dans la pratique professionnelle avec tutorat) a montré ses avantages et les employeurs (Etat, établissements) en sont globalement très satisfaits. Pour autant, ce « modèle » est très français et n'a pas véritablement d'équivalent. Partout ailleurs, dans les Etats ayant atteint des niveaux de développement comparables à la France, la formation des « administrateurs de santé » est l'affaire de l'université. L'inconvénient redouté d'un manque de professionnalisation des études y étant, sans doute, compensé par la proximité intellectuelle avec la recherche qui nourrit, par définition, un enseignement supérieur. C'est l'une des raisons qui a poussé le législateur à créer l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique : conserver à la formation des cadres publics sanitaires et sociaux son caractère très opérationnel tout en leur permettant de se « frotter » à la recherche en bénéficiant d'un « environnement » plus académique, plus universitaire en s'inspirant de ce qui se fait à l'étranger dans les « grandes » écoles de santé publique où la formation des « managers » bénéficie de la proximité des formations médicales.

M. Jacques-Louis BINET

Pour améliorer les relations entre les administrateurs et les médecins, ne faudrait-il pas dès leur formation enseigner aux administrateurs des éléments de médecine ? Vous avez cité un département d'architecture. Qu'a-t-il comporté ? Vous savez que les plus grands architectes français se sont impliqués dans l'architecture hospitalière.

La formation des cadres supérieurs formés à l'ENSP inclut une approche des questions médicales. Ceci est particulièrement vrai pour les futurs directeurs d'hôpitaux. Pour

autant les élèves les plus récemment formés ont le souhait de voir cet aspect de leur formation renforcé, ce à quoi l'école s'emploie. Il n'y a pas à l'école de département d'architecture mais un département d'enseignement et de recherches en santé environnementale qui inclut évidemment des préoccupations architecturales et la formation des directeurs d'hôpitaux comprend une formation à la conduite d'opérations de travaux.

Les fonctions de la santé publique définies par les grandes organisations internationales, dont l'OMS, l'organisation panaméricaine de la santé.

— *surveillance épidémiologique*
— *analyse de l'état de santé*
— *promotion de la santé*
— *développement des ressources humaines*
— *participation sociale et intersectorielle à l'amélioration de la santé*
— *politiques et action sociale*
— *planification en santé publique*
— *réglementation et contrôle*
— *garantie d'accès aux soins*
— *évaluation*
— *développement et recherche*
— *environnement*
— *désastres, accidents, catastrophes*
— *santé et travail*

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1375-1382, séance du 3 octobre 2006

L'enseignement de la santé publique en France : objectifs et perspectives

MOTS-CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE/ENSEIGNEMENT.

Public Health Education in France : challenges and future perspectives

KEY-WORDS (Index medicus) : PUBLIC HEALTH, EDUCATION.

Jean-Louis SALOMEZ*, Gérard DUBOIS**

RÉSUMÉ

La santé publique se distingue des autres champs d'enseignement en santé par l'étendue de son champ et la diversité de ses publics. Les formations universitaires sont assurées actuellement en France par plus de trois cents enseignants chercheurs titulaires en lien direct avec une activité de recherche significative et une insertion professionnelle dans les hôpitaux et les structures extra-hospitalières de santé publique. Les cadres de la fonction publique sont par contre formés par l'Ecole Nationale de la Santé Publique. Les principaux problèmes des formations universitaires tiennent dans leur dispersion et leur multiplication sur le territoire national. La création de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique offre l'opportunité d'une rationalisation et d'une mise en réseau de l'offre de formation mais soulève la place dévolue à l'Université dans le champ des formations dans ce champ.

SUMMARY

Public health differs from other fields of health education by its vast scope and by the diversity of its target populations. University training in public health is currently ensured in France by more than 300 permanent lecturers with significant research activity. Graduates find employment in hospitals and other public institutions. Public-sector managerial staff are educated by the National School of Public health. Currently, university training is poorly organized and coordinated in France. The creation of the Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique provides an opportunity to reorganize the training infrastructure and calls for a reassessment of the place of universities in public health education.

* Professeur de santé publique, président du Collège Universitaire des Enseignants de Santé Publique. Service d'épidémiologie régional, hôpital Calmette, CHU de Lille, 59037 Lille Cedex.

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Jean-Luc Salomez, même adresse.

LA SANTÉ PUBLIQUE : UN CHAMP D'ENSEIGNEMENT PARTICULIER

Par rapport à d'autres disciplines universitaires notamment médicales, la santé publique se caractérise par l'étendue de son domaine. Le terme même de santé publique est ambigu puisqu'il est utilisé pour qualifier à la fois une discipline hospitalo-universitaire dépendant donc des facultés de médecine et un champ très vaste souvent défini comme « l'effort organisé par la société pour protéger, promouvoir et restaurer la santé des populations » [1].

La santé publique s'intéresse donc aussi bien à l'analyse de l'état et aux déterminants de santé des populations qu'aux méthodes et politiques d'intervention au sein de la collectivité.

Dans le cadre de l'enseignement, les thèmes à couvrir sont donc très variés et font appel à des connaissances, modèles théoriques et méthodes issus de très nombreuses disciplines : épidémiologie, biostatistiques, économie de la santé, gestion, géographie, sciences de l'environnement, sciences humaines et sociales, droit, sciences politiques, sciences de l'information etc. Cette variété va se retrouver dans les parcours, dans les compétences des enseignants de la discipline et dans les cursus de formation qui sont proposés.

L'ORGANISATION ACTUELLE DE L'ENSEIGNEMENT EN SANTÉ PUBLIQUE EN FRANCE

Il s'articule principalement autour de deux pôles : un pôle universitaire et l'Ecole nationale de la santé publique de Rennes (ENSP)

Sur le plan universitaire et au sens strictement disciplinaire, la santé publique est enseignée en France par un corps de plus de trois cents hospitalo-universitaires titulaires, professeurs et maîtres de conférence, regroupés dans quatre sous-sections du Conseil National des Universités : épidémiologie, économie de la santé et prévention — médecine et santé au travail — médecine légale et droit de la santé — biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication. Ces enseignants rattachés aux facultés de médecine sont répartis dans plus de vingt-cinq sites de formations.

Cet enseignement universitaire a trois caractéristiques :

Il se fait en direction de publics très variés :

— d'une part les publics traditionnels des facultés de médecine, notamment dans le cadre des études médicales : formation initiale et continue des étudiants et des médecins, formations des spécialistes par le diplôme d'étude spécialisé en santé publique,

— mais également et de plus en plus vers d'autres types de publics : paramédicaux, gestionnaires d'établissements, ingénieurs, cadres de l'administration de la santé et des institutions sanitaires et sociales, chefs de projets dans le monde associatif,

éducateurs en santé, personnels des agences sanitaires etc. Ceci explique le développement important dans cette discipline des diplômes d'universités, des licences et maîtrises, des très nombreux DESS et DEA remplacés actuellement par des masters.

Il associe souvent des enseignants d'autres disciplines non médicales, soit en les intégrant dans nos équipes (universitaires « monappartenants »), soit par des partenariats dans le cadre de politiques de sites ou des cohabilitations avec d'autres composantes de l'université.

Il s'appuie sur la pratique et la recherche.

— La plupart des enseignants, comme leurs collègues des facultés de médecine exercent une activité hospitalière, en information médicale, évaluation et gestion des risques, aide à la recherche clinique ou évaluation de la qualité. Mais la santé publique plus que tout autre discipline s'exerce également de façon importante à l'extérieur du monde hospitalier. Ainsi de nombreux collègues doublent ou parfois même remplacent cette activité hospitalière par des fonctions au sein des institutions, ministères, agences, sanitaires, organismes de protection sociale ou des organismes régionaux, observatoires régionaux de santé (orsc), conférences régionales de santé, comité régionaux d'éducation pour la santé (crés), services déconcentrés de l'Etat, etc.
— Comme de nombreux hospitalo-universitaires les enseignants de santé publique dirigent ou participent à des unités de recherche labellisées. En cinq ans plus de 6 000 articles scientifiques différents répertoriés sur Medline ont été publiés par les deux cent dix enseignants titulaires des première et quatrième sous-sections du CNU de Santé Publique. Il existe également une activité de recherche et de publication significative hors des champs classiques de la recherche bio-médicale qui est mal mise en valeur par les banques de données bibliographiques habituelles dans des champs comme l'économie, les sciences de l'information, les sciences humaines et sociales.

En dehors du monde hospitalo-universitaire et des facultés de médecine d'autres composantes de l'université ont développé des offres pédagogiques entrant dans le champ de la santé publique : en économie, sciences humaines et sociales, sciences de l'éducation, droit par exemple.

L'enseignement non universitaire de la santé publique a été principalement développé au sein de l'Ecole nationale de la santé publique (Ensp) qui a le quasi monopole de la formation des cadres de santé du service public : directeurs d'hôpitaux, médecins inspecteurs de santé publique, inspecteurs des affaires sanitaires et sociales, ingénieurs sanitaires, pharmaciens inspecteurs etc. L'Ensp a aussi développé une offre importante de formation continue en santé publique.

D'autres structures ont développé des formations en santé publique comme le Conservatoire National des Arts et Métiers ou l'Institut des Sciences Politiques de Paris.

LES ENJEUX ACTUELS

Le principal enjeu de l'enseignement de la santé publique en France est d'assurer une offre multidisciplinaire, structurée et cohérente en direction de publics variés et répondant aux besoins croissants de notre pays.

Sur le plan universitaire

— la dispersion de l'offre et la taille souvent modeste des équipes rend souvent difficile la mobilisation de l'ensemble des compétences pour assurer une offre locale complète de formation.

— L'absence de cadre structuré rend parfois problématiques les coopérations entre disciplines surtout si elles sont reparties dans des composantes ou des universités différentes.

— Les formations en santé publique sont souvent mal identifiées car noyées dans des intitulés de formation plus vastes comme les sciences de la vie, les masters « santé » ou biologie et santé, alors qu'au niveau international l'offre est souvent structurée autour de « masters of Public Health » clairement identifiés et reconnus.

— Enfin l'université française n'a pas acquis au fil de l'histoire, contrairement à de nombreux pays, un réelle légitimité à former les cadres de l'administration de la santé.

Pour l'Ensp

— Le caractère non diplômant des formations ne lui permet pas de s'inscrire dans une reconnaissance nationale et internationale des diplômes.

— La coupure avec le monde universitaire ne lui permet pas de développer un enseignement et une recherche de très haut niveau.

Pour l'ensemble des formations

— Nous n'avons pas en France actuellement de véritables écoles de santé publique telles qu'elles existent dans de nombreux pays industrialisés comme l'Angleterre ou les Etats-Unis, réunissant à la fois les fonctions d'école de service public, d'enseignement supérieur et de recherche. Cette absence est préjudiciable à notre lisibilité nationale et internationale et ne permet pas d'élaborer de politique nationale structurée de formation face aux besoins exponentiels

LES PERSPECTIVES

La création par la loi en 2004 [2] d'une Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) a permis d'initier une réflexion en profondeur sur les réformes à apporter à l'enseignement de la santé publique en France. Cette EHESP n'est pas cependant

la seule mesure qui peut faire évoluer notre dispositif. La rationalisation de l'offre de formation et la création de regroupements ou de réseaux nous paraissent tout aussi indispensables.

— La rationalisation de l'offre de formation

Depuis la mise en œuvre de la réforme LMD, l'offre de formation s'est multipliée allant jusqu'à plus de cent vingts parcours de masters dans le champ de la santé publique. Cette pléthore est préjudiciable à la qualité et ne se justifie pas par les effectifs d'étudiants. Il nous semble nécessaire de poursuivre une réduction du nombre de masters en privilégiant les politiques de site et en incitant aux cohabilitations. A l'image de ce qui se fait dans les grandes écoles de santé publique internationales l'offre devrait se concentrer autour d'un nombre restreint de masters de santé publique déclinant les principaux champs d'enseignement en spécialités et en options. Cette politique de site et de réseaux, actuellement prônée par le ministère de l'enseignement supérieur devrait être mieux prise en compte par les instances des universités même si parfois elle paraît entrer en conflit avec l'autonomie de chaque établissement.

Cette rationalisation passe également par l'élaboration de référentiels de formation dans les principaux axes de la santé publique, incluant l'adossement à la pratique et à la recherche, conduisant à une véritable démarche d'accréditation telle qu'elle existe dans de nombreux pays. Elle ne remplacerait pas mais complèterait les missions d'habilitation du ministère de l'enseignement supérieur

— Les regroupements fonctionnels des équipes et des formations

La taille de la France justifierait au maximum une dizaine de pôles de formation en santé publique, regroupements fonctionnels sur une base multidisciplinaire d'équipes travaillant en réseau. Des expériences ont été menées ou sont en cours : création d'un UFR de santé publique à Bordeaux, d'un réseau dans les cinq villes de l'inter-région Est autour de l'école de Nancy, à Paris Sud avec un Groupement d'Intérêt Scientifique ou à Paris VI autour d'une école doctorale. Depuis l'été 2005 les universitaires de santé publique mettent en place, sur des bases géographiques, des Pôles Interuniversitaires Multirégionaux de Santé Publique. Ces « PIMPS », au nombre de cinq actuellement, ont pour objet d'harmoniser l'offre pédagogique et de développer les partenariats d'enseignement et de recherche sur des bases inter régionales, tout en restant compatibles avec le développement de réseaux thématiques nationaux. La mise en place des Pôles de Recherche et d'Enseignement Supérieur pourrait permettre d'offrir un cadre juridique à ces regroupements

— L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP)

Quatre missions lui ont été confiées par la loi : assurer la formation des personnes jusqu'alors formés par l'ENSP, assurer un enseignement supérieur en matière de santé publique en s'appuyant sur réseau national favorisant la mise en commun des ressources et des activités des différents organismes publics et privés compétents,

contribuer aux activités de recherche en santé publique et développer des relations internationales.

Le projet est ambitieux car il s'agit d'une des premières tentatives en France de rapprochement d'une école de service public et de l'université.

Deux rapports ont été consacrés à sa création, l'un conjoint de l'IGAS [3] et de l'Inspection Générale de l'Education Nationale publié en 2004, l'autre en juin 2006 faisant état des travaux de la mission de préfiguration sur l'EHESP conduite par Jacques Hardy [4], ex directeur de l'ENSP.

L'ensemble des parties prenantes s'accordent sur un point : l'EHESP doit être un lieu d'enseignement supérieur et de recherche permettant la confrontation et l'échange des idées et des savoirs autour d'une approche multidisciplinaire de la santé publique.

Deux points font surtout débat actuellement : la place des filières professionnelles et les modalités de coopération entre l'EHESP et l'université.

Pour les filières professionnelles sur lesquelles nous nous attarderons peu ici, les positions des organismes représentant les anciens élèves sont contradictoires. Certains prônent le maintien à l'identique de ces filières y compris dans leurs modes de recrutement faisant également fonction d'entrée dans la fonction publique. L'obtention d'une reconnaissance universitaire de leurs diplômes ne leur semblent pas prioritaire et certains craignent « l'universitarisation » de leurs formations. Cette sanctuarisation des filières passerait par la création d'instituts autonomes au sein de l'EHESP. D'autres professionnels par contre sont beaucoup plus ouverts à une approche plus universitaire. Le débat sur ces filières sera centré sur la place et le statut qu'elles occuperont dans l'EHESP, instituts ou départements, et sur le mode de régulation et de gouvernance par les donneurs d'ordre et les anciens élèves.

Pour les liens avec l'université deux conceptions prééminent : l'une, soutenue par le rapporteur de la mission de préfiguration, qui bâtirait initialement l'EHESP sur un partenariat avec quelques équipes universitaires apportant la caution de leur renommée. Dans cette conception était également prévu que l'EHESP soit habilitée dès la rentrée universitaire 2006 à délivrer trois masters en cohabilitation avec des universités. Le partenariat avec d'autres équipes universitaires se bâtirait par la suite au fil des ans.

Une autre conception du partenariat entre l'EHESP et l'Université séduit actuellement beaucoup plus les enseignants de la discipline. Elle consiste à appuyer d'emblée le nouvel établissement sur un réseau national incluant l'ensemble des équipes volontaires non pas de façon automatique mais en s'appuyant sur un mécanisme d'accréditation et d'évaluation par les pairs. Cette conception rejoint les attendus de la loi de santé publique de 2004 et notamment de permettre aux différentes institutions impliquées de mettre en commun leurs ressources pédagogiques. Cette approche était déjà celle qui était prônée dans le rapport de l'IGAS. Nous pensons en effet qu'écarter d'emblée plus de 90 % des enseignants titulaires

n'est pas propice au développement harmonieux de l'EHESP et est de nature à écarter, à terme les facultés de médecine de l'enseignement de la santé publique. Ce réseau national pourrait s'appuyer d'une part sur les pôles déjà structurés, l'ISPED de Bordeaux, l'école doctorale de Paris VI, le GIS de Paris Sud, le réseau du Grand Est centré par Nancy et sur les pôles interuniversitaires multirégionaux en santé publique (PIMSP) en cours de construction. Par ailleurs l'offre nationale de formation est déjà pléthorique. Avant de proposer de nouvelles formations il nous paraît plus efficient de travailler à une mise en réseau de ces formations et sur les critères de labellisation EHESP des masters. Rien ne s'oppose au fait qu'un nombre restreint de ces formations obtienne ce label sur les bases d'une accréditation scientifique et pédagogique plus que sur des choix d'opportunité. Cette conception imposerait que les instances de l'EHESP incluent de façon significative les universitaires de santé publique, ce qui ne semble pas être prévu dans le décret d'application en cours de publication. In fine, l'enjeu nous paraît dépasser le cadre de jeux d'acteurs entre disciplines et institutions. Allons-nous, une fois de plus, recréer le schéma classique et mainte fois dénoncé en France de créations d'écoles en concurrence avec l'université, à rebours du mouvement observé actuellement dans la plupart des pays industrialisés ? Ou aurons-nous l'intelligence, dans un contexte de ressources rares, de nous appuyer sur l'existant et sur des équipes qui œuvrent depuis des décennies à rattraper le retard que nous avions dans l'enseignement de la santé publique ? La plupart des enseignants de santé publique seraient prêts dans cette situation à relever ce nouveau défi et à s'impliquer de façon très significative dans cette nouvelle école de santé publique pour peu que l'opportunité leur en soit fournie.

BIBLIOGRAPHIE

[1] The Future of Public Health. Report of the Commitee for the study of the Future of Public Health, 1988, Washington DC. National Academy Press.

[2] Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Journal officiel*, 11 août 2004.

[3] Dufourcq E., Paul S., Caffin-Ravier M., Garnier M. — Rapport relatif à la création de l'Ecole des hautes études en Santé Publique. nº 2004-65

[4] Jacques Hardy — Fonder l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, 2006, Juin, site du ministère de la santé.

DISCUSSION

M. Pierre PENE

L'école de santé publique de Rennes a formé des professionnels de qualité qui ont tous trouvé des débouchés dans la fonction publique hospitalière ou les directions de la santé, car c'était

un des objectifs majeurs de cette école. La nouvelle école des hautes études en santé publique (EHESP) vient de faire appel au réseau des professeurs de santé publique pour établir des liens étroits avec elle. Pourriez-vous nous préciser quels sont les débouchés actuels des formations en santé publique de nos facultés de médecine ? Ces formations pourraient-elles établir des complémentarités d'actions entre l'école des hautes études en santé publique et l'université ?

Il faut considérer deux situations : celle des médecins spécialistes en santé publique et celle des étudiants souvent non médecins que nous formons à certains métiers de la santé publique. Les médecins spécialistes sont formés comme toute spécialité médicale par la voie du diplôme d'études spécialisées (internat de santé publique). Les flux sont faibles, environ soixante dix par an. Ils n'ont aucun problème de débouchés et pour chaque interne nous recevons plusieurs offres d'emploi. Ces emplois s'exercent principalement en sein du monde hospitalier (départements d'information médicale, surveillance épidémiologique, aide à la recherche clinique, démarches qualité, etc.), dans les organismes de recherche comme l'Inserm, dans les agences sanitaires, dans les services de l'Etat et dans des structures de droit privé, cabinets de consultant ou entreprise du secteur santé. Pour les autres étudiants que nous formons, les principaux débouchés sont souvent des fonctions de cadres ou de chefs de projets pour l'organisation et la mise en œuvre des programmes de santé publique. Nous avons enfin un flux important d'étudiants qui viennent, par le biais de formations continues, acquérir une formation complémentaire en santé publique.

M. Jacques-Louis BINET

Pour améliorer les relations entre les administrateurs et les médecins, ne faudrait-il pas dès leur formation, enseigner aux administrateurs des éléments de médecine ? Vous avez cité un département d'architecture. Qu'a-t-il comporté ? Vous savez que les plus grands architectes français se sont impliqués dans l'architecture hospitalière.

Sans aller jusqu'à enseigner des éléments de médecine au sens clinique du terme il me paraît en effet important que les différents acteurs du monde de la santé acquièrent des éléments de la culture des différents métiers qui y sont exercés. L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique peut favoriser cette interpénétration en rapprochant la logique d'école de service public et l'Université notamment médicale. L'architecture et l'urbanisme, comme tout domaine concernant notre société, peuvent avoir une influence sur la santé non seulement à travers l'élaboration des établissements de santé mais plus largement comme éléments du cadre de vie. Des éléments concernant l'habitat sont déjà enseignés à l'Ecole Nationale de la Santé Publique dans les filières de formation des ingénieurs sanitaires. Certains pays vont plus loin actuellement en soumettant tout grand projet architectural ou d'urbanisme à une expertise préalable pour en évaluer l'impact sur la santé. Plus largement la santé publique fait reposer ses interventions et ses modèles de pensée sur la définition de la santé de l'OMS, le bien physique, mental et social. De ce fait elle se doit d'intégrer ou d'associer l'ensemble des acteurs qui interviennent au sein de notre société.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1383-1384, séance du 24 octobre 2006

Séance thématique

Nouvelles stratégies dans les maladies du cartilage

Introduction

Monique ADOLPHE*

Avant de donner la parole aux conférenciers, qui vont vous proposer des nouvelles approches de traitements de ces maladies, je voudrais me permettre de rappeler la structure de ce tissu très particulier qu'est le cartilage, telle qu'on la conçoit aujourd'hui.

Le tissu articulaire présente plusieurs originalités :

— Il n'est pas innervé
— Il n'est pas irrigué et les nutriments proviennent presque exclusivement du liquide synovial
— Il est constitué d'un seul type cellulaire le chondrocyte, d'origine mésodermique, qui à lui seul maintient l'équilibre du cartilage par la synthèse et la dégradation des constituants de la matrice. C'est une cellule qui se multiplie peu dans un cartilage normal.
— Enfin la matrice qui est responsable des propriétés mécaniques du cartilage et donc de sa fonction princeps : permettre le mouvement sans douleur.

La composition de la matrice est très complexe. On y trouve :

— **de l'eau ~70 %**
— **des protéines** :
  • *des collagènes* :
  collagène dominant de type II, mais aussi VI, IX, X, XI
  • *des protéoglycanes* de deux types : masse moléculaire élevée : agrécanes, et masse moléculaire petite type décorine, biglycane

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

- *d'autres protéines*, essentiellement des glycoprotéines. On y trouve la fibronectine, la fibromoduline, la tenascine. Les deux dernières pourraient être impliquées dans l'arthrose,
- *enfin la leptine* dont on vous reparlera car son lien avec l'arthrose parait de plus en plus évident.

L'ensemble de ces protéines est constitué en réseau : des fibres de collagène de type II emprisonnant les protéoglycanes chargées de molécules d'eau. Les glycoprotéines ont pour fonction d'attacher les molécules entre elles. Ce sont des molécules de pontage qui relient les récepteurs membranaires du chondrocyte (telles que les intégrines) aux molécules matricielles.

— **des enzymes de la dégradation du cartilage** *des protéases* telles que métalloprotéases, agrécanases, collagénases, mais également des *inhibiteurs des protéases* : les TIMP (Tissue Inhibitor Metallo Protéases)

— **des enzymes de la synthèse du cartilage** telles que les glycosyltransférases dont on va vous parler.

Dans l'équilibre de la matrice interviennent plusieurs facteurs :

Positifs : — les compressions mécaniques,
— certains facteurs de croissance FGF, IGF, TGFβ, BMP2,

Négatifs : — les compressions mécaniques trop importantes,
— les cytokines pro inflammatoires provenant à la fois des chondrocytes et de synoviocytes.

Au cours du vieillissement on observe en particulier :

Une diminution du nombre des chondrocytes

Un ralentissement du turnover de la matrice avec diminution des protéoglycanes et du collagène de type II.

Une sensibilité accrue du chondrocyte vieillissant aux cytokines pro inflammatoires.

Et à l'inverse une résistance accrue du chondrocyte vieillissant aux facteurs de croissance.

Phénomènes que l'on retrouve dans certaines maladies du cartilage et qui favorisent l'arthrose.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1385-1398, séance du 24 octobre 2006

Les glycosyltransférases chondrocytaires : nouvelles cibles pharmacologiques pour les atteintes dégénératives du cartilage articulaire ?

Mots-clés : Glycosyltransférase. Chondrocyte. Protéoglycanes. Glycosaminoglycane. Maladies articulaires. Thérapeutique.

Chondrocyte glycosyltransferases : new pharmacological targets for degenerative diseases of articular cartilage ?

Key-words (Index Medicus) : Glycosyltransferases. Chondrocytes. Proteoglycans. Glycosaminoglycans. Joint diseases. Therapeutics.

Jacques MAGDALOU*, Mohamed OUZZINE*,
Patrick NETTER*, Sylvie FOURNEL-GIGLEUX*

RÉSUMÉ

L'arthrose, les arthrites et autres maladies dégénératives du cartilage sont des pathologies invalidantes, parfois sévères qui affectent une grande partie de la population. La fréquence de ces pathologies va crescendo du fait de l'allongement de l'espérance de vie, ce qui constitue un enjeu majeur de santé publique pour les années à venir. D'où l'importance du diagnostic et dépistage précoces, mais aussi de la mise en place de nouvelles voies thérapeutiques efficaces pour traiter ces pathologies liées au vieillissement. Notre objectif est de développer de nouvelles thérapeutiques pour les maladies ostéo-articulaires en gardant présent à l'esprit que le cartilage est un des rares tissus de l'organisme qui se régénère peu. Dans ce contexte, notre groupe vise à rechercher, identifier et caractériser des protéines-clés impliquées dans la biosynthèse des composés de la matrice cartilagineuse. Une stratégie originale de bio-ingénierie du cartilage consiste à surexprimer, par transfert de gènes, au niveau du tissu déficient des facteurs natifs ou recombinants susceptibles de stimuler l'activité anabolique du chondrocyte, de manière à promouvoir la régénérescence matricielle. La perte des constituants matriciels, en particulier celle des glycosaminoglycanes (GAG), constitue un facteur déterminant et le plus précoce de détérioration du cartilage. Ainsi, nous nous sommes intéressés aux glycosyltransférases impliquées dans la biosynthèse de l'amorce tétrasaccharidique commune à l'ensemble des GAG, plus particulièrement à la

* Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires, UMR 7561 CNRS — Université Henri Poincaré — Nancy-1, Faculté de Médecine, BP 184, F-54505 Vandœuvre-lès-Nancy, cedex.

Tirés-à-part : Docteur Jacques Magdalou, même adresse.
Article reçu et accepté le 9 octobre 2006.

galactose β1,3-glucuronosyltransférase-I (GlcAT-I) qui catalyse une étape limitante de la biosynthèse des GAG matriciels. Nous avons pu montrer que toute variation de l'activité de la GlcAT-l dans les chondrocytes et les explants de cartilage soit par surexpression, soit, au contraire par répression de l'ADNc au moyen d'ARN antisens, provoquait une augmentation et une diminution de la teneur en GAG matriciels, respectivement. De façon intéressante, la surexpression de cette enzyme dans ces systèmes biologiques est capable de s'opposer complètement à une déplétion des GAG provoquée expérimentalement par une cytokine proinflammatoire, l'interleukine 1-β. Les GAG néoformés sont qualitativement similaires à ceux présents dans la matrice cartilagineuse originale. Cette étude ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses privilégiant des stratégies de transfert de gènes. De façon complémentaire, nous avons effectué une étude structurale et fonctionnelle de la GlcAT-I recombinante humaine après expression dans la levure méthylotrophe Pichia pastoris, qui a permis de définir les bases moléculaires de la reconnaissance des substrats donneur et accepteur de l'enzyme. Cette étude, faisant appel à des techniques de génie génétique et protéique, ainsi qu'à la modélisation moléculaire et à la glycochimie, doit permettre de proposer des glycomimétiques originaux capables de stimuler la biosynthèse des GAG. En conclusion, les deux approches que nous utilisons, transfert de gènes codant pour des glycosyltransférases sélectionnées, conception de glycomimétiques, constituent de nouvelles voies thérapeutiques axées sur la réparation du cartilage arthrosique.

SUMMARY

Arthritis, osteoarthritis and other degenerative diseases characterized by cartilage deterioration are the most prevalent chronic human health disorders. Despite their major socioeconomic impact there is still no satisfactory treatment. Their frequency is increasing with the lengthening of life expectancy, creating a major public health challenge for coming years. It is important to diagnose such diseases at an early stage and to develop new effective therapies. We are attempting to develop new therapeutic approaches in this context, keeping in mind that cartilage is one of the few human tissues which is unable to regenerate. We intend to identify and characterize key proteins involved in the biosynthesis of cartilage matrix components. One innovative strategy consists of gene transfer, triggering overexpression of native or recombinant factors that can stimulate chondrocyte anabolic activity in order to promote cartilage repair. The loss of matrix components, and especially glycosaminoglycans (GAG), is the earliest event in cartilage degeneration. We therefore looked at glycosyltransferases, and especially galactose β1,3-glucuronosyltransferase-I (GlcAT-1), which catalyses one of the first steps in GAG biosynthesis. We found that any variation in GlcAT-I activity in chondrocytes or cartilage explants (overexpression, or repression with antisense RNA) affected the GAG content of cartilage. Interestingly, overexpression of this enzyme completely counteracted the GAG depletion produced by the proinflammatory cytokine interleukin 1-β. The neosynthesized GAG was qualitatively identical to that present in the original cartilage matrix. These results are encouraging for therapeutic approaches based on gene transfer. We also investigated the structure-function relationship of human recombinant GlcAT-I upon expression in the methyltrophic yeast Pichia pastoris. This allowed us to determine the molecular basis of the recognition of the donor and acceptor substrates of the enzyme. This multidisciplinary research, based on genetic and protein engineering, molecular modelling and glycochemistry will lay the groundwork for designing original glycomimetics able to stimulate GAG synthesis.

INTRODUCTION

Le développement de nouvelles thérapeutiques pour les maladies ostéo-articulaires caractérisées par une altération progressive du cartilage, avec perte de ses propriétés mécaniques, est un enjeu médical et économique de premier plan. L'arthrose, rhumatisme dégénératif, et les arthrites rhumatismales, de nature inflammatoire, arrivent au tout premier rang des maladies articulaires. Ces maladies à la fois chroniques et évolutives, dont la prévalence peut dépasser 90 % chez les personnes de plus de 65 ans, altèrent leur qualité de vie et sont une des principales causes de consultation médicale, de consommation médicamenteuse et d'handicap. On estime que 4,6 millions de personnes souffrent d'une arthrose symptomatique en France, ce qui génère un coût annuel de 2,6 milliards d'euros pour leur prise en charge et leur hospitalisation, incluant la mise en place de 120 000 prothèses de hanche ou de genou.

La fréquence de ces pathologies augmente du fait de l'allongement de l'espérance de vie, ce qui constitue un problème majeur de santé publique pour les années à venir. Ceci souligne l'importance de leur diagnostic et dépistage précoces, et nécessite de développer de nouvelles thérapeutiques pour ces pathologies associées au vieillissement.

En dépit de leur impact socio-économique important, il n'existe pas actuellement de prise en charge globalement satisfaisante des lésions dégénératives du cartilage. Parmi les traitements non médicamenteux, la mise en place de prothèses est réservée aux formes évoluées de la maladie arthrosique. Les autres options incluent la rééducation, la prescription de substances réputées chondroprotectrices, et dans certains cas, l'ingénierie du cartilage (biomatériaux, greffes...). Cependant la prescription de médicaments antalgiques, voire anti-inflammatoires, au prix parfois d'effets indésirables, soulage la symptomatologie sans enrayer significativement la progression de la maladie.

Le cartilage est un tissu avasculaire dans lequel les chondrocytes sont isolés les uns des autres par une matrice extracellulaire dense composée de fibres (notamment du collagène de type II), des polymères solubles (principalement des protéoglycanes (PG)) et de l'eau (Fig. 1). Le cartilage articulaire contient également des protéines non-PG et non collagéniques (principalement des glycoprotéines comme la fibronectine) qui interagissent avec d'autres constituants matriciels et avec des protéines de surface cellulaires, comme les intégrines, pour former un réseau garantissant l'homéostasie de ce tissu.

L'arthrose, la maladie la plus fréquente du système musculo-squelettique, est la conséquence de processus mécaniques et biologiques qui rompent l'homéostasie du cartilage, de la synoviale et de l'os sous-chondral. Cette perte d'homéostasie est provoquée principalement par une production locale de cytokines inflammatoires comme l'interleukine-1β (IL-1β), par les chondrocytes et les synoviocytes qui favo-

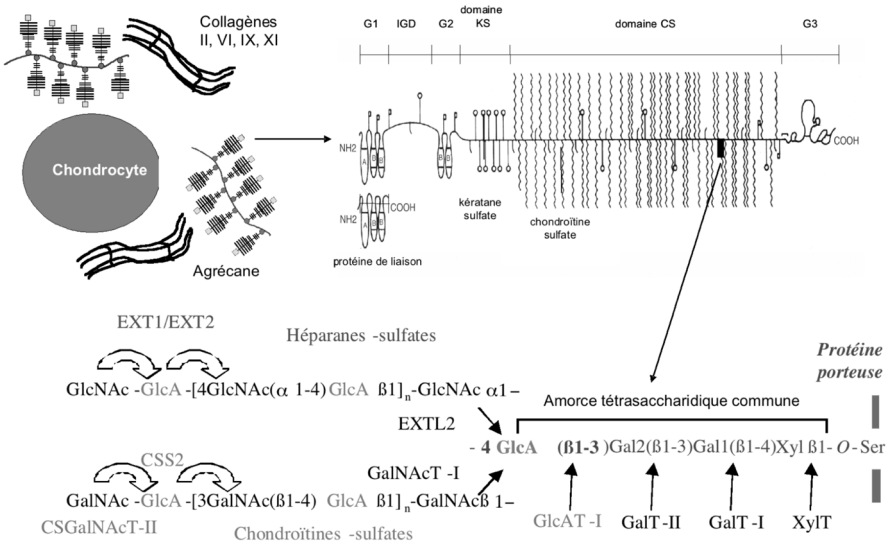


FIG. 1. — L'agrécane du cartilage articulaire : sa structure et les glycosyltransférases impliquées dans sa biosynthèse.

risent à la fois la dégradation des constituants matriciels par les métalloprotéases et l'inhibition de leur biosynthèse. Durant les phases précoces de la dégénérescence cartilagineuse, il y a une augmentation transitoire de l'anabolisme des composants matriciels qui est suivie immédiatement par une perte importante de ces substances. Cette perte qui concerne surtout les PG est l'évènement le plus précoce conduisant à l'érosion éventuellement complète de la surface articulaire.

Plusieurs approches ont été proposées pour stimuler la réparation du cartilage. La plupart de ces stratégies ont pour but de s'opposer au phénomène de dégradation. Par exemple, des agents biologiques tels que les inhibiteurs de TNFα (anticorps, récepteurs solubles) ou de l'IL-1β (IL-1-Ra) sont certes capables de s'opposer aux effets destructeurs de ces cytokines sur le cartilage, mais leurs effets sont limités aux pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et ne s'accompagnent pas d'une stimulation de la synthèse des composants matriciels [1]. Pour le traitement de l'arthrose, des facteurs de croissance ont été utilisés à titre expérimental. L'administration locale de TGFβ augmente certes la biosynthèse des PG [2]. Toutefois, le transfert du gène codant pour ce facteur de croissance doit être pratiqué avec précaution, compte-tenu de ses effets multiples. Ces résultats décevants incitent donc à identifier d'autres facteurs plus efficaces et plus spécifiques, et à développer conjointement de nouvelles approches pour stimuler la synthèse des PG et la réparation cartilagineuse.

Nos travaux visent à maintenir ou à rétablir l'homéostasie du cartilage en privilégiant l'étude des enzymes de biosynthèse des constituants matriciels, en particulier

les PG. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés aux glycosyltransférases chondrocytaires. Ces enzymes réalisent l'assemblage étape par étape et de façon coordonnée des glycosaminoglycanes (GAG), macromolécules polysaccharidiques contituants des PG [3].

Structure des protéoglycanes et les glycosyltransférases

Les PGs sont des macromolécules constituées d'une protéine centrale sur laquelle sont attachées de façon covalente plusieurs chaînes de GAG. Les GAG sont des polymères hétéropolysaccharidiques linéaires constitués de répétition d'unités disaccharidiques. Ils diffèrent par la composition de leur unité disaccharide élémentaire, le type de liaison glycosidique entre ces motifs et la nature de leurs composants. Ces chaînes peuvent être modifiées par l'introduction de résidus d'ester de sulfate, phosphate ou acétyle, conduisant ainsi à une grande diversité structurale de ces polysaccharides. Ces groupements permettent aux GAG tels que les héparanes sulfates (HS) et les chondroïtines sulfates (CS) de posséder de nombreuses charges négatives leur permettant d'interagir avec d'autres molécules et avec l'eau. Les HS sont des glucosaminoglycanes constitués d'une répétition d'unité disaccharidique formée par un acide glucuronique (GlcA) lié à une glucosamine *N*-acétylée (GlcNAc), [GlcNAcα1-4GlcAβ1-4], tandis que l'unité disaccharidique constitutive des CS (galactosaminoglycanes) correspond à un GlcA fixée à une galactosamine *N*-acétylée (GalNAc), [GalNAcβ1-4GlcAβ1-3], (Fig. 1).

Le PG le plus abondant de la matrice cartilagineuse est l'agrécane. Cette macromolécule d'une masse moléculaire d'environ 2500 kDa est constituée d'une protéine centrale de 210-250 kDa sur laquelle est fixé un très grand nombre de chaînes GAG constituées de kératane sulfate et de façon majoritaire, de CS (Fig. 1). L'agrécane interagit *via* la protéine centrale à l'acide hyaluronique, constituant ainsi un réseau dense propice à l'hydratation de la matrice cartilagineuse. D'un autre côté, les chaînes de CS interagissent avec de nombreuses substances assurant l'homéostasie du cartilage, en particulier des facteurs de croissance.

La bioynthèse des GAGs fait intervenir de façon séquentielle et synchrone un grand nombre de glycosyltransférases (GTs) (Fig. 1). Elle nécessite au préalable la formation d'une amorce tétrasaccharidique commune à l'ensemble des GAG (GlcAβ1,3Galβ1,3Galβ1,4Xyl-O-Sérine) permettant l'ancrage de la chaîne glycosaminoglycanique à la protéine core *via* un résidu sérine [4]. La formation de cette amorce débute dans le réticulum endoplasmique et se termine dans le Golgi [5]. Elle fait intervenir une xylosyltransférase (Xyl-T) qui fixe un résidu xylose à partir du nucléotide UDP-Xyl, sur certains résidus sérine de la protéine porteuse [6]. Ensuite, deux galactosyltransférases, la β4-galactosyltransférase 7 (GalT-I) et la β4-galatosyltransférase 6 (GalT-II), vont assurer la fixation de deux résidus galactose sur le xylose [7]. Enfin la galactose β1,3-glucuronosyltransférase-I (GlcAT-I) catalyse l'étape finale de la synthèse de l'amorce tétrasaccharidique par l'addition d'un acide glucuronique (GlcA) à partir de substrat donneur, l'UDP-GlcA [8] (Fig. 1). A partir

de cette amorce commune, la polymérisation des chaînes de GAGs est effectuée par de nombreuses GTs telles que EXT1 et EXT2 lors de la polymérisation des HS et par des chondroïtine sulfate synthase dans le cas des CS. C'est à ce niveau que s'effectue l'aiguillage vers la formation de CS ou de HS selon qu'un résidu *N*-acétylgalactosamine ou *N*-acétylglucosamine est attaché au GlcA terminal, respectivement. Les chaînes de CS sont modifiées par l'action conjuguée d'épimérases et de sulfotransférases, ce qui contribue à augmenter la complexité et la fonctionnalité de ces macromolécules. Récemment des modifications de l'amorce tétrasaccharidique par sulfation sur les galactoses et phosphorylation sur le 2-OH du xylose ont été observées. Bien que le rôle de ces substitutions ne soit pas compris précisément, il a été suggéré que la sulfatation et la phosphorylation pourraient réguler la biosynthèse et la maturation des chaînes GAG.

La GlcAT-I : importance stratégique et fonctionnelle

Parmi les multiples glycosyltransférases impliquées dans la biosynthèse des GAG, la GlcAT-1 a retenu notre attention. Ce choix est supporté par une série d'arguments :

— La GlcAT-I participe à la construction de l'amorce tétrasaccharidique commune à l'ensemble des chaînes GAG en catalysant l'étape finale par addition d'un GlcA. Cette position apparaît stratégique au niveau d'un aiguillage conduisant à la formation des HS ou des CS.

— Il a été montré que la GlcAT-I constitue un facteur limitant de la biosynthèse des GAG dans des cellules CHO [9]. De façon complémentaire, les mutations du gène *sqv-8* codant pour l'équivalent de la GlcAT-1 dans *C. elegans* affectent cette formation [10].

— Enfin, nous avons récemment montré chez le rat que la cytokine pro-inflammatoire, IL-1β, produite au cours de la pathologie arthrosique réprime l'expression de la GlcAT-I. De façon intéressante, la diminution de l'activité enzymatique observée s'accompagne d'une réduction significative de la production des GAG [11].

Compte-tenu des propriétés de la GlcAT-I et dans l'optique de stimuler la biosynthèse des GAG dans des situations de pathologies dégénératives du cartilage, cette enzyme constitue une cible protéique prometteuse en vue du développement de nouvelles thérapeutiques basées sur la restauration de la matrice cartilagineuse.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons entrepris une étude approfondie des caractéristiques de la GlcAT-I en privilégiant simultanément deux approches :

— Surexpression de la GlcAT-I au niveau du cartilage par transfert de gène. Cette stratégie originale de bioingénierie tissulaire est susceptible de stimuler l'activité anabolique du chondrocyte, de manière à promouvoir la régénérescence matricielle.

— Etude structurale et fonctionelle de l'enzyme humaine après clonage et expression dans des systèmes hétérologues. La détermination des bases moléculaires de la reconnaissance des substrats de la GlcAT-I au niveau du site actif et du mécanisme catalytique impliqué constitue un préalable à la conception de glycomimétiques capables de s'incorporer dans les chaînes de GAG et d'initier leur biosynthèse. Ces études doivent déboucher sur le développement de substances pharmacologiquement actives.

La GlcAT-I est capable de s'opposer à la déplétion en PG provoquée par IL-1β dans le cartilage

Dans un premier temps, afin de démontrer l'importance physiologique de la GlcAT-I humaine dans la biosynthèse des GAG, nous avons réalisé des expériences de répression ou au contraire de surexpression de l'enzyme dans des chondrocytes et des explants de cartilage de rat [12]. Nous avons synthétisé des oligonucléotides anti-sens capables d'inhiber l'expression de la GlcAT-1. Cette répression s'accompagne d'une diminution importante de la biosynthèse des PG matriciels estimée par mesure de l'incorporation de ^{35}S-sulfate dans la fraction GAG et par analyse histologique et immunohistochimique. Au contraire, la surexpression de la GlcAT-I au moyen d'un système de transfert de gène non viral dans des chondrocytes ou des explants de cartilage provoque une augmentation significative de la biosynthèse et de l'accumulation des PG mesurée par les mêmes techniques. Une analyse détaillée de la composition et de la taille des GAG néosynthétisés par la technique FACE (fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis [13], et par immunohistochimie au moyen d'anticorps monoclonaux dirigés contre les chondroitin-4 et –6 sulfates a révélé que la GlcAT-1 augmente la teneur en GAG, en particulier les CS, mais pas la taille des chaînes qui est comparable à celle des GAG naturellement présents. De façon intéressante, la surexpression de la GlcAT-I stimule l'initiation des chaînes de CS. Ces expériences démontrent le rôle crucial de l'enzyme dans l'anabolisme des GAG. Il était donc intéressant de déterminer l'impact de la surexpression de l'enzyme sur des explants de cartilage dont la teneur en PG a été déplétée par traitement des chondrocytes et des explants de cartilage par IL-Iβ. Dans ces conditions, l'enzyme est capable de restaurer la quantité en PG à des niveaux similaires au contrôle. De plus, la surexpression de la GlcAT-I dans des explants de cartilage exerce un effet protecteur contre la déplétion des PG provoquée par IL-1β.

En conclusion, cette étude qui montre que la GlcAT-1 contrôle et réverse les effets délétères provoqués par la cytokine en termes de teneur de GAG jette les bases pour une approche de thérapie cellulaire visant à promouvoir la réparation du cartilage dans les maladies dégénératives articulaires.

La GlcAT-I : étude structurale et mécanistique

La conception de glycomimétiques capables de s'incorporer dans les chaînes GAG et d'initier leur biosynthèse constitue une stratégie ambitieuse pouvant déboucher sur des substances pharmacologiquement actives. Un traitement combinant l'administration de ces composés à la thérapie cellulaire précédemment décrite pourrait accélérer la restauration de la matrice cartilagineuse. Le développement de telles substances passe par la détermination des mécanismes moléculaires qui sont responsables de la reconnaissance des substrats donneur et accepteur de la GlcAT-I et qui gouvernent la stéréospécificité de la réaction enzymatique. Dans ce contexte, notre groupe s'est fortement investi dans l'analyse structurale de la GlcAT-I recombinante humaine après clonage de l'ADNc et production en masse de la protéine enzymatique dans la levure méthyltrophique *Pichia pastoris* [14, 15]. Utilisant essentiellement des techniques de mutagénèse dirigée et de modélisation moléculaire, prenant comme modèle la structure tri-dimensionnelle de la GlcAT-1 cristallisée [16] et faisant appel à un partenariat avec des glycochimistes et de biostatisticiens, nous avons contribué à apporter des informations nouvelles sur l'organisation structurale et le fonctionnement de cette enzyme :

— *la spécificité stricte de la GlcAT-I vis-à-vis du substrat donneur, UDP-GlcA est régie par His 308*

Nous avons déterminé les acides aminés gouvernant la spécificité de la GlcAT-I vis-à-vis du substrat donneur, l'acide UDP-glucuronique. Une modélisation moléculaire du site actif à partir des éléments structuraux disponibles sur la structure 3-D de l'enzyme a permis de postuler l'implication des résidus His308 et Arg277 au niveau du site de fixation de l'acide glucuronique par l'intermédiaire d'un réseau de liaisons hydrogènes. Leur rôle a été analysé par mutagenèse dirigée. Plusieurs mutants ont été construits (H308A, H308R, R277A, H308R/R308A). Un des résultats les plus marquants de cette étude porte sur la mutation de l'His308 en arginine. Cette mutation modifie profondément la spécificité de substrat de l'enzyme vis à vis de UDP-GlcA ; la protéine étant rendue capable d'accepter des UDP-hexoses (UDP-glucose, UDP-mannose, UDP-*N*-acétylglucosamine). L'activité mesurée avec ces substances est comparable à celle obtenue avec le substrat donneur naturel. Cette propriété est intéressante car elle suggère la possibilité de biosynthétiser des chaînes oligosaccharidiques nouvelles susceptibles de présenter des activités pharmacologiques potentiellement intéressantes [17]. Très récemment, l'organisation structurale du site de fixation de l'UDP-GlcA, en particulier de la partie UDP a été affinée, notamment à partir d'études phylogénétiques prenant en compte la séquence de glycosyltransférases du monde animal et végétal. Une telle approche a permis d'identifier des acides aminés qui interagissent avec l'uridine [18].

— *la sulfatation des deux galactoses de l'amorce module l'activité de la GlcAT-I*

Des études structurales des chaînes GAG ont établi la présence de modifications de l'amorce tétrasaccharidique par sulfatation et par phosphorylation des groupements hydroxyles. Les substitution par du sulfate sont rencontrées aux positions C-4 et/ou C-6 des deux galactoses, tandis que la présence du phosphate est observée exclusivement sur la position C-2 du xylose. En particulier la sulfatation en position C-6 du galactose 2 (vicinal au GlcA) constitue une modification majeure des chaînes de CS de l'agrécane chez l'homme [19].

Nous avons déterminé l'importance de la modification structurale de l'amorce tétrasaccharidique au niveau des deux résidus galactose par sulfatation et au niveau du xylose par phosphorylation sur la régulation de l'activité de la GlcAT-I et la GalT-I. Pour ce faire, une « chimiothèque » comportant un ensemble des motifs saccharidiques modifiés ou non a été établie [20]. Nous avons ainsi pu montré que, parmi les dérivés isomères de position sulfatés des galactoses en positions C-4 et C-6, seul le dérivé sulfaté en C-6 du galactose 1 est substrat de la GlcAT-I. De façon interessante, l'efficacité de l'enzyme est largement supérieure vis-à-vis du dérivé sulfaté, comparé à l'analogue non sulfaté. Le xylose phosphorylé en C-2 n'est pas subtrat de la GalT-I. Au vu de ces résultats, il est donc possible que ces modifications soient des signaux d'arrêt de la biosynthèse des chaînes GAG, ou au contraire de stimulation de la machinerie enzymatique. Il n'est cependant pas exclu, compte tenu de la présence de sulfate sur le C-6 du galactose 2, que ces modifications interviennent une fois la chaîne polysaccharidique constituée. Cette étude démontre l'importance de ces modifications dans le contrôle de l'activité des GT, un processus qui pourrait réguler la biosynthèse et la maturation des chaines GAG [21]. La sulfatation en position C-6 du galactose 1 pourrait être mise à profit pour stimuler l'anabolisme des GAG.

Quelles sont les retombées thérapeutiques pour l'arthrose ?

Les résultats que nous venons de décrire démontrent l'importance de la contribution de la GlcAT-I dans l'anabolisme des GAG. Ces travaux soulignent son intérêt comme cible protéique potentielle permettant d'envisager de nouvelles thérapeutiques basées sur la restauration de la matrice cartilagineuse. La Figure 2 illustre trois stratégies susceptibles d'être utilisées à cette fin.

— Surexpression de la GlcAT-I dans des chondrocytes. Cette approche consiste à prélever un fragment de cartilage sain afin de récupérer les chondrocytes. Par transfert de gène, l'ADNc codant pour la GlcAT-I est ensuite introduit dans la cellule, afin de surexprimer la protéine. Les chondrocytes ainsi modifiés sont associés à des biomatériaux de type polysaccharidique développés dans l'UMR 7568 CNRS-INPL (E. Dellacherie, Nancy) qui sont connus pour améliorer la prolifération des cellules ainsi que leurs potentialités chondrogéniques. L'ensemble est ensuite implanté au niveau des lésions de l'articulation.

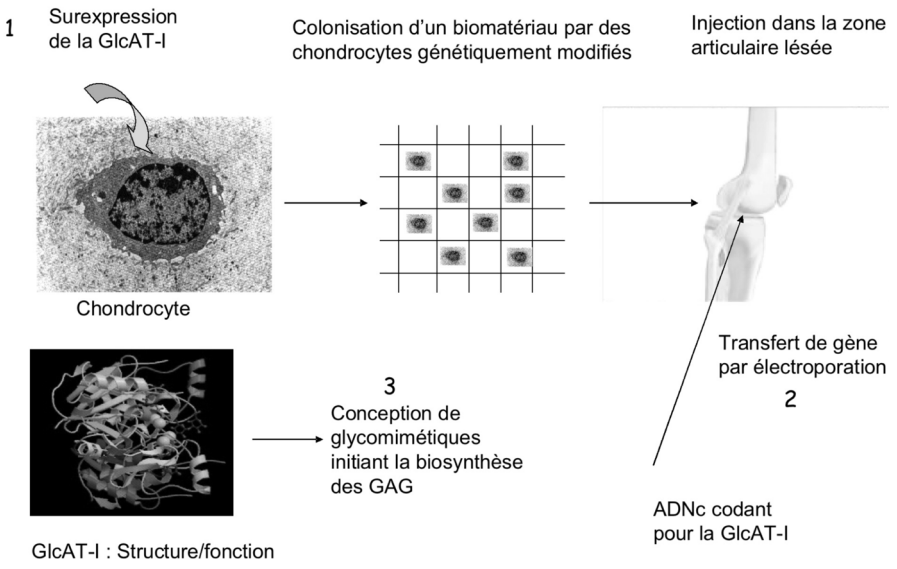


Fig. 2. — Stratégies de réparation de la matrice cartilagineuse. (Structure de la GlcAT-I, PDB code IFGG).

— Transfert du gène codant pour la GlcAT-I dans l'articulation à l'aide de vecteurs non viraux ou par électroporation. Notre laboratoire a développé cette dernière technique de vectorisation originale et non toxique en collaboration avec L.M. Mir (IGR, Villejuif). Des impulsions électriques courtes et contrôlées modifient la membrane cellulaire de façon réversible et la rendent perméable à des agents modifiant l'expression génique, comme des ADNc ou des ARN. L'intérêt d'une telle technique a été démontré pour la vectorisation articulaire d'une substance chondroprotectrice, HSP70 [22, 23].

— Conception de glycomimétiques capables d'initier la biosynthèse des GAG. Les études structurales et fonctionnelles entreprises sur la GlcAT-I, notamment l'élucidation des mécanismes de reconnaissances des substrats donneur et accepteur, constituent des bases rationnelles pour la synthèse de substances pouvant stimuler la production de ces oligosaccharides.

Conclusions et perspectives

Les glycosyltransférases chondrocytaires impliquées dans les phases précoces de la biosynthèse des GAG sont de nouvelles cibles protéiques peu explorées à ce jour pour le développement de nouvelles thérapeutiques pour l'arthrose. Les résultats prometteurs issus de ce travail soulignent l'intérêt d'étudier de tels systèmes enzymatiques.

Compte tenu du rôle de plus en plus prépondérant joué par les oligosaccharides dans les évènements cellulaires essentiels (différenciation, croissance, communication, ...), les glycosyltransférases apparaissent comme des acteurs incontournables de ces mécanismes. Une meilleure connaissance de leur structure et leur fonction doit déboucher sur la conception de molécules pharmacologiquement actives non seulement pour les arthropathies, mais également dans le domaine des cancers et des maladies dégénératives. De façon complémentaire, les progrès récents réalisés dans les domaines de la glycobiologie et de la glycochimie liés à l'intérêt grandissant que représentent les oligosaccharides devrait déboucher sur une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires faisant intervenir de tels composés.

REMERCIEMENTS

Cette étude a bénéficié du soutien de la Région Lorraine et de la Communauté Urbaine du Grand Nancy (CUGN). Elle a été financée par les contrats Ingénierie Tissulaire Biomécanique-Biomatériaux (IT2B) CNRS-INSERM, Programme National sur les Maladies Ostéoarticulaires (INSERM Pro-A 0401), Agence Nationale de la Recherche (ANR-05-Blanc-0198-02), et Action Concertée Incitative « Biologie Cellulaire, Moléculaire et Structurale » BMCS 152.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ghivizzani S.C., Lechman E.R., Kang R., Tio C., Kolls J., Evans C.H. *et al*. — Direct adenovirus-mediated gene transfer of interleukin 1 and tumor necrosis factor α soluble receptors to rabbit knees with experimental arthritis has local and distal anti-arthritis effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95*, 4613-4618.

[2] Blaney Davidson E.N., Vitters E.L., Van Den Berg W., Van Der Kraan P.M. — TGFβ-induced cartilage repair is maintained but fibrosis is blocked in the presence of Smad7. *Arthritis Res. Ther.* 2006, *8*, R65 (doi : 10.1186/ar1931).

[3] Venkatesan N., Magdalou J., Netter P., Fournel-Gigleux S., Ouzzine M. — Stimulation de la biosynthèse des protéoglycanes : une nouvelle stratégie pour la réparation du cartilage articulaire. *Médecine/Sciences*, 2005, *21*, 471-473.

[4] Fransson L.A. — Structure and function of cell-associated proteoglycans. *Trends Biochem. Sci*., 1987, *12*, 406-411.

[5] Vertel B.M., Walters L.M., Flay N., Kearns A.E., Schwartz N.B. — Xylosylation is an endoplasmic reticulum to Golgi event. *J. Biol. Chem*.1993, *268***,** 11097-11104.

[6] Götting C., Kuhn J., Zahn R., Brinkmann T., Kleesiek K. — Molecular cloning and expression of human UDP-D-xylose-proteoglycan core protein β-D-xylosyltransferase and its first isoforme XT-II. *J. Mol. Biol*., 2000, *304***,** 517-528.

[7] Bai X., Zhou D., Brown J.R., Crawford B.E., Hennet T., Esko J.D. — Biosynthesis of the linkage region of glycosaminoglycans : cloning and activity of galactosyltransferase II, the sixth member of the beta 1,3-galactosyltransferase family (beta3GalT6). *J. Biol. Chem*. 2001, *276*, 48189-48195.

[8] Tone Y., Kitagawa H., Imiya K., Oka S., Kawasaki T., Sugahara K. — Characterization of recombinant human glycosyltransferase I involved in the biosynthesis of glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *FEBS. Lett*. 1999, *459*, 415-420.

[9] Bai X., Wei A., Sinha J.D., Esko J.D. — Chinese hamster ovary cell mutants defective in glycosaminoglycan assembly and glucuronosyltransferase I. *J. Biol. Chem*. 1999, *274*, 13017-13024.

[10] Bulik D.A., Wei G., Toyoda H., Kinoshita-Toyoda A., Waldrip W.R., Esko J.D. *et al*. — Sqv-3, –7 and –8, a set of genes affecting morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*, encode enzymes required for glycosaminoglycan biosynthesis. *Proc. Natl. Acad Sci. USA, 2000,* 97, 10838-10843.

[11] Gouze J.N., Bordji K., Gulberti S., Terlain B., Netter P., Magdalou J. *et al.* — Interleukin-1β down-regulates the expression of glucuronosultransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis : influence of glucosamine on interleukin-1β mediated effects in rat chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2001, *44,* 351-360.

[12] Venkatesan N., Barre L., Benani A., Netter P., Magdalou J., Fournel-Gigleux S. *et al.* — Stimulation of proteoglycan synthesis by glucuronosyltransferase-I gene delivery : a novel strategy to promote cartilage repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, *101*, 18087-18092.

[13] Calabro, A., Hascall, V.C., Midura, R.J. — Adaptation of FACE methodology for microanalysis of total hyaluronan and chondroitin sulfate composition from cartilage. *Glycobiology,* 2000, *10,* 283-293.

[14] Ouzzine, M., Gulberti, S., Netter, P., Magdalou, J., Fournel-Gigleux, S. — Structure/function of the human Gal β1,3-glucuronosyltransferase : dimerization and functional activity are mediated by two crucial cysteine residues. *J. Biol. Chem.*2000, *275,* 28254-28260.

[15] Gulberti, S., Fournel-Gigleux, S., Mulliert, G., Aubry, A., Netter, P., Magdalou, J. *et al.* — The Functional glycosyltransferase signature sequence of the human β1,3-glucuronosyltransferase is a XDD motif. *J. Biol. Chem*. 2003, *278*, 32219-32226.

[16] Pedersen L.C., Tsuchida K., Kitagawa H., Sugahara K., Darden T.A., Negishi M. — Heparan/chondroitin sulfate biosynthesis structure and mechanism of human glucuronosyltransferase I. *J. Biol. Chem.* 2000, *275*, 34580-34585.

[17] Ouzzine M., Gulberti S., Levoin N., Netter P., Magdalou J., Fournel-Gigleux S. — The Donor Substrate Specificity of the Human β1,3-Glucuronosyltransferase I toward UDP-glucuronic Acid is determined by two crucial histidine and arginine residues. *J. Biol. Chem*. 2002, *277,* 25439-25445.

[18] Fondeur-Gelinotte M., Lattard V., Oriol R., Mollicone R., Jacquinet J.-C., Mulliert G. *et al*. — Phylogenetic and mutational analyses reveal key residues for UDP-glucuronic acid binding and activity of β1,3-glucuronosyltransferase I (GlcAT-I). *Protein Sci*., 2006, *15*, 1667-1678.

[19] Lauder R.M., Huckerby T.N., Brown G.M., Bayliss M.T., Nieduszynski I.A. — Age-related changes in the sulphation of the chondroitin sulphate linkage region from human articular cartilage aggrecan. *Biochem J*. 2001, *358,*523-528.

[20] Jacquinet J.-C. — Synthesis of a set of sulfate and/or phosphorylated oligosaccharide derivatives from carbohydrate-protein linkage region of proteoglycans. *Carbohydrate Res*., 2006, sous presse.

[21] Gulberti S., Lattard V., Fondeur M., Jacquinet J.-C., Mulliert G., Netter P. *et al.* — Phosphorylation and sulfation of oligosaccharide substrates critically influence the activity of human β1,4-galactosyltransferase 7 (GalT-I) and β1,3-glucuronosyltransferase I (GlcAT-I) involved in the biosynthesis of the glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *J. Biol. Chem.,* 2005, *280*, 1417-1425.

[22] Grossin L., Cournil-Henrionnet C., Mir L.M., Liagre B., Dumas D., Etienne S. *et al.* — Direct gene transfer into rat articular cartilage by *in vivo* electroporation. *FASEB J.* 2003, *17*, 829-835.

[23] Grossin L., Cournil-Henrionnet C., Pinzano A., Gaborit N., Dumas D., Etienne S. *et al.* — Gene transfer with HSP70 in rat chondrocytes confers cytoprotection *in vitro* and during experimental osteoarthritis. *FASEB J.* 2006, *20*, 67-75.

DISCUSSION

M. Louis DOUSTE-BLAZY

Quels sont les régulateurs des glycosyltransférases, susceptibles d'activer ou d'inhiber la biosynthèse des glycosaminoglycanes ?

Il est en effet important de connaître les substances capables de réguler l'expression des glycosyltransférases chondrocytaires, ainsi que les mécanismes moléculaires qui les régissent car c'est un moyen de moduler l'activité de ces enzymes et, du même coup, la biosynthèse des protéoglycanes matriciels. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à la régulation de la GlcAT-I par l'interleukine 1-beta. Nous avons montré que cette cytokine proinflammatoire produite au cours des pathologies articulaires est capable de réprimer l'activité du gène qui code pour cette enzyme, avec pour conséquence une diminution du taux de protéoglycanes. De façon intéressante nous avons pu montrer que la glucosamine, substance utilisée fréquemment pour lutter contre la dégénérescence cartilagineuse est capable de s'opposer à cette répression. Ce résultat constitue un mécanisme d'action susceptible d'expliquer en partie les effets bénéfiques de ce sucre aminé. Plus récemment nous avons établi le rôle du calcium dans la régulation de l'activité de la GlcAT-I afin d'expliquer pourquoi cet élément est capable de moduler la biosynthèse des protéoglycanes. Nous avons pu montrer, au moyen d'ionophores ou de chélates calciques, que l'expression du gène codant pour la GlcAT-I est induite par une augmentation du calcium intracellulaire. Cette régulation fait appel au facteur de transcription Sp1 se fixant sur le promoteur du gène après activation de la voie de signalisation impliquant les MEK/ERK kinases.

M. Jean-Paul GIROUD

Comment pourrait-on concevoir des glycomimétiques capables d'initier la biosynthèse des glycosaminoglycanes ? Les résultats sont-ils transposables chez l'homme ?

Le développement d'une substance capable d'initier la biosynthèse des glycosaminoglycanes constituerait un progrès indéniable dans la recherche de nouveaux médicaments contre l'arthrose. A cette fin, nous avons entrepris des études structurales de glycosyltransférases chondrocytaires humaines, en particulier la GlcAT-I, afin de mieux comprendre les mécanismes de reconnaissance des substrats de cette enzyme. Ces études fondamentales ont conduit à une représentation réaliste de l'organisation spatiale du site actif. Cette information importante a été utilisée pour concevoir, par des expériences de docking *in silico* des substances susceptibles d'être acceptées comme substrats et de

promouvoir la biosynthèse des glycosaminoglycanes. Plusieurs structures chimiques ont été postulées sur ce principe. Après synthèse, nous testerons sur des systèmes cellulaires leur capacité à stimuler la production de glycosaminoglycanes. Nous travaillons sur des enzymes humaines et nous avons privilégié l'utilisation de matériel biologique humain, grâce à une collaboration avec le Service d'Orthopédie du CHU de Nancy (D. Mainard). Ainsi les résultats obtenus sont directement exploitables chez l'homme.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1399-1409, séance du 24 octobre 2006

Biomatériaux et thérapie cellulaire dans les maladies du cartilage

MOTS-CLÉS : CARTILAGE. INGÉNIERIE TISSULAIRE. ARTHROSE.

Biomaterials and cell therapy in cartilage disorders

KEY-WORDS (Index Medicus) : CARTILAGE. TISSUE, ENGINEERING. ARTHROSE.

Daniel HERBAGE*, Hanane CHAJRA*, Laurent GALOIS**,
Anne-Marie FREYRIA*, Frédéric MALLEIN-GERIN*

RÉSUMÉ

Le cartilage articulaire possède une capacité limitée d'auto-régénération. Les traitements cliniques communs des lésions traumatiques du cartilage sont, après débridement des zones atteintes, la stimulation de l'os sous chondral, les greffes de périoste ou de périchondre et les greffes osteochondrales. Plus récemment, la transplantation de chondrocytes autologues a eu le mérite d'ouvrir une nouvelle voie dans le traitement des lésions du cartilage mais malgré de trés bons résultats fonctionnels la lourdeur de la mise en œuvre de ce protocole a conduit de nombreuses équipes à développer de nouvelles techniques basées sur les principes de '' l'Ingénierie Tissulaire ''. Elles utilisent des biomatériaux comme matrices tridimensionnelles de support des cellules à implanter, des cellules de différentes origines et enfin des facteurs de croissance. Afin d'étendre le champ d'application de ces traitements aux lésions diffuses, infiniment plus fréquentes et induites par les pathologies arthrosiques, les techniques de thérapie génique font également l'objet de nombreuses recherches.

SUMMARY

Joint cartilage has a poor intrinsic ability to heal. Common surgical treatments for traumatic lesions, after debridement of the chondral defect, include stimulation of subchondral bone (microfracture), perichondrial or periosteal grafting, and mosaicplasty (osteochondral cylinder transplantation). Autologous chondrocyte transplantation (ACT) was the first application of cell therapy to orthopaedic surgery. Despite promising results, several

* Institut de Biologie et Chimie des Protéines, UMR 5086 CNRS-UCB Lyon I, IFR 128 Biosciences Lyon-Gerland, 7 passage du Vercors, 69367 Lyon cedex 07.

** Département de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, Hôpital Central, 54035 Nancy cedex.

Tirés à part : Docteur Daniel HERBAGE, même adresse.
Article reçu et accepté le 9 octobre 2006.

groups have tested tissue engineering protocols based on ex vivo colonization of biodegradable polymer matrices that are subsequently transplanted to the target site. Tissue engineering as a treatment for osteoarthritis is even more challenging. Transplantation of genetically modified cells is an interesting concept, based on the production of therapeutic proteins directly at the target site.

INTRODUCTION

Le cartilage articulaire possède une capacité limitée d'auto-régénération. Des lésions focales du cartilage résultant de divers traumatismes affectent essentiellement des sujets jeunes lors d'activités sportives. Ce défaut est dit chondral s'il est limité au cartilage ou ostéochondral s'il pénètre dans l'os souschondral vascularisé. Dans le premier cas ces lésions ne se réparent pas alors que dans le second cas des cellules mesenchymateuses envahissent la lésion et forment un néotissu fibreux qui ne possède pas les propriétés mécaniques d'un cartilage hyalin. Les traitements cliniques communs des lésions du cartilage sont, après débridement des zones atteintes, la stimulation de l'os sous chondral, les greffes de périoste ou de périchondre et les greffes osteochondrales [1, 2]. Plus récemment, la transplantation de chondrocytes autologues décrite par l'équipe suédoise de Lars Peterson et Mats Brittberg [3, 4] a eu le mérite d'ouvrir une nouvelle voie dans le traitement des lésions du cartilage en démontrant qu'un néotissu " hyalin " était capable de combler au moins partiellement les zones atteintes. Bien que de très bons résultats fonctionnels aient été obtenus avec des reculs de dix ans, le coût très élevé et la lourdeur de la mise en œuvre de ce protocole ont conduit de nombreuses équipes à développer de nouvelles techniques basées sur les principes de " l'Ingénierie Tissulaire ". Elles utilisent des biomatériaux comme matrices tridimensionnelles de support des cellules à implanter, des cellules de différentes origines (comme des chondrocytes differenciés ou des cellules souches mésenchymateuses isolées de moelle osseuse ou de tissu adipeux) et enfin des facteurs de croissance (IGF-1, FGF-2, BMP, TGF-β...) capables de moduler l'expression du phénotype différencié des chondrocytes en intervenant sur leur capacité profilérative et leur activité métabolique [5-8].

Les biomatériaux utilisables doivent être parfaitement biocompatibles et biodégradables [1,5,6]. On distingue deux grandes catégories de matrices : les matrices synthétiques et les matrices naturelles polysaccharidiques ou protéiques. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés avec diverses matrices synthétiques (polyglactine-polydioxane) ou naturelles (acide hyaluronique, chitosane, fibrine, agarose-alginate et collagène). Des gels de collagène sont actuellement utilisés par des équipes japonaises et allemandes avec de bons résultats et des membranes de collagène remplacent avantageusement le lambeau périosté dans la méthode de Brittberg. Nous réalisons au laboratoire une analyse comparative de biomatériaux à base de collagène sous différentes formes (gel, éponge et membrane réticulés ou non), associés ou non à de l'hydroxyapatite pour des greffes osteochondrales [9-11].

Afin d'étendre le champ d'application de ces traitements aux lésions diffuses, infiniment plus fréquentes et induites par les pathologies arthrosiques, les techniques de thérapie génique font l'objet de nombreuses recherches avec l'espoir de pouvoir, par le transfert d'un gène " thérapeutique ", non seulement réparer les zones atteintes du cartilage mais aussi bloquer l'évolution de la maladie arthrosique [12, 13].

Nous détaillerons maintenant ces différents aspects de l'ingénierie cellulaire et tissulaire du cartilage utilisant des chondrocytes extraits de cartilage articulaire. Nous n'aborderons pas les multiples études qui visent à implanter des cellules souches mésenchymateuses de diverses origines (de tissus adultes pour l'instant) et précultivées en conditions chondrogéniques.

Techniques chirurgicales de réparation des cartilages

Les traitements chirurgicaux conventionnels les plus fréquents sont :

— la réalisation de micro-fractures dans la zone osseuse sous-chondrale afin de permettre aux cellules souches de la moelle osseuse d'envahir la cavité cartilagineuse lésée. A moyen terme un fibrocartilage se forme qui ne possède pas les propriétés mécaniques d'un cartilage normal ce qui se traduit à long terme par une évolution vers l'arthrose.

— la greffe ostéo-chondrale ou mosaïque plastie qui correspond au prélèvement de cylindres ostéo-chondraux de diamètres variables dans une zone non portante et à leur implantation dans la partie abîmée de l'articulation. Cette méthode a l'avantage d'être réalisée en une seule opération et d'être peu onéreuse. Elle est cependant limitée par la localisation et la taille des lésions et par le problème posé par le comblement des zones de prélèvement. Pour de nombreux chirurgiens elle reste, comme nous le verrons, la méthode de référence donnant des résultats au moins aussi bons que ceux obtenus avec la greffe de chondrocytes.

Thérapie cellulaire par transplantation de chondrocytes autologues (ACT) :

Cette technique mise au point par une équipe suédoise animée par L. Peterson et M. Brittberg [4] est maintenant utilisée depuis plus de douze ans. Des chondrocytes sont isolés par traitement enzymatique d'une biopsie prélevée par arthroscopie d'une zone saine et non portante du patient. Après expansion par culture en monocouche, les cellules sont réinjectées sous un patch de périoste suturé au pourtour de la perte de substance. Les premiers résultats cliniques ont été publiés en 1994 [14] et à la suite de la commercialisation du protocole par Genzyme Corporation et de son acceptation par la FDA (1997) plus de 12 000 patients ont été traités dans le monde. La majorité des patients étaient jeunes et présentaient des lésions cartilagineuses du genou d'origine traumatique ou dues à une ostéochondrite dissécante mais pas d'origine arthrosique. En 2003 Brittberg et *al.* [4] ont publié les résultats obtenus deux à dix ans après transplantation de plus de deux cents

malades : — pour des lésions du condyle fémoral ou pour des ostéochondrites dissécantes (de 5 cm^2 de surface en moyenne), l'état d'environ 90 % des malades d'âge moyen de 30 ans était subjectivement et (ou) objectivement nettement amélioré. Ce chiffre était plus faible pour des lésions de la rotule (72 %). En moyenne 20 millions de cellules sont implantées, à comparer aux 700000 cellules obtenues en moyenne à partir des biopsies initiales (valeurs comprises entre 10 000 et 4 millions de cellules pour des biopsies de 4 à 1 700 mg). Il apparaît donc indispensable de les multiplier *in vitro*, ce qui se traduit dans le cas d'une culture en monocouche par une dédifferenciation des chondrocytes. Grâce à l'analyse de biopsies de cartilage implanté, du cartilage hyalin (composé de collagène de type II) a été trouvé mais souvent associé à du fibrocartilage (mélange de collagènes I et II), ce qui démontre que la redifférenciation *in situ* des chondrocytes est possible mais seulement partielle. De plus l'utilisation délicate du lambeau périosté associée à une fuite cellulaire nécessite l'utilisation fréquente d'une colle à base de fibrine. C'est pourquoi une seconde génération de transplantation de chondrocytes remplace le lambeau périosté par des membranes de collagène plus faciles à positionner (Table I). Des études comparatives [15] montrent que les résultats ainsi obtenus ne sont pas différents.

Par ailleurs il faut noter que plusieurs études cliniques comparant les avantages de la mosaïque plastie et des greffes de chondrocytes autologues ont donné des résultats contradictoires [16, 17]. Il apparaît donc évident que des améliorations substantielles doivent être apportées à ces protocoles. D'une part, afin de faciliter le geste opératoire, une implantation par arthroscopie qui évite l'ouverture de l'articulation (arthrotomie) a de nombreux avantages comme une réduction des douleurs et de la durée de l'hospitalisation. Cependant cette technique n'est adaptée qu'au traitement de lésions isolées de surfaces inférieures à 4-6 cm^2 et présentes dans des zones facilement accessibles. D'autre part un traitement qui éviterait la dédifferenciation des chondrocytes et/ou initierait leur redifférenciation avant implantation sont certainement les deux axes qui ont fait l'objet des recherches les plus intenses.

Biomatériaux et ingénierie tissulaire

C'est ainsi que la troisième génération de transplantation de chondrocytes a vu le jour en associant les chondrocytes à un biomatériau (Table I). En effet la culture des chondrocytes au sein d'une matrice tri-dimensionnelle permet selon les cas soit de retarder leur dédifférenciation soit de faciliter leur redifférenciation. De très nombreuses matrices ont été testées *in vitro* ainsi que dans des modèles animaux et certaines font déjà l'objet d'une utilisation expérimentale ou commerciale chez l'homme (Table I).

Ces matrices doivent répondre à un certain nombre de critères [1, 5, 6] :

— au niveau biologique : posséder une porosité permettant aux cellules de migrer au sein du matériau, une composition favorisant leur adhérence, une biocompatibilité assurant le contact avec le tissu natif adjacent sans induire de réactions immunes, des propriétés mécaniques suffisantes pour combler efficacement au

TABLE 1. — Techniques utilisées en clinique humaine pour la transplantation de chondrocytes autologues. Adapté et modifié à partir de [8].

Techniques	Cellules	Biomateriau(x)	Produit	Companie/Auteur
1re génération : suspension cellulaire avec lambeau de périoste	Chondrocytes autologues	—	Carticel ChondroCelect ARTHROCell CartiGro NOVOCART Chondrotrans-plant	Genzyme TiGenix Ormed CellGenix TETEC Co.don
2éme génération : suspension cellulaire avec membrane de collagène	Chondrocytes autologues	Membrane de collagène	CACI Chondro-Gide	Verigen Geistlich
3éme génération : cellules + biomatériau	Chondrocytes autologues	Membrane de collagène	MACI Chondrokin/ Arthromatrix	Verigen/Genzyme Arthrex/Orthogen
		Gel de collagène	— CaReS	Ochi et *al.* [21] Ars Arthro/ Arthro Kinetics
		Eponge collagène + chondroitine SO4	NOVOCART 3D	TETEC
		Fibrine + acide hyaluronique	BioCart II	Prochon Biotech
		Agarose/alginate	Cartipatch	TBF
		Polylactin/glactin + fibrine	BioSeed-C	Génie Tissulaire Bio Tissue
		Ester d'acide hyaluronique	Hyalograft	Fidia AB
	Chondrocytes allogéniques	Alginate + fibrine	—	Almquist et *al.* [20]
	Cellules souches mésen-chymateuses de moelle osseuse	Gel de collagène	—	Wakitani et *al.* [23, 24]

moins à court terme la lésion cartilagineuse et enfin une biodégradabilité adaptée à la vitesse de formation du néocartilage synthétisé par les cellules implantées sans relargage de produits cytotoxiques, néphrotoxiques ou ayant d'autres effets indésirables.

— au niveau du protocole opératoire : pour une implantation aprés arthrotomie avoir une consistance suffisante pour résister aux contraintes mécaniques de la mise en place souvent par " press-fit " et pour une implantation par arthrosco-

pie avoir idéalement un comportement fluide durant l'application suivi par une solidification *in situ*.

Les biomatériaux testés pour l'ingénierie tissulaire du cartilage sont soit d'origine naturelle comme l'acide hyaluronique, le chitosane, la fibrine, l'agarose, l'alginate, la cellulose silanisée ou non, la soie et le collagène, soit d'origine artificielle comme les acides polylactique et/ou glycolique, le poly ε-caprolactone, le poly 4-hydroxybutarate, le poly hydroxyéthyl méthacrylate, ou les poly(éthylene glycol/butylène)-téréphtalates. Ces polymères peuvent être associés et/ou modifiés par des réactions chimiques pour moduler leur biodégradabilité ou les " fonctionnaliser " en greffant à leur surface des groupements fonctionnels comme par exemple la séquence GRGDS reconnue par certaines intégrines, récepteurs présents à la surface de la plupart des cellules et responsables de la migration ou de l'adhérence cellulaire et qui jouent donc un rôle fondamental dans les interactions cellules-biomatériaux.

A ce jour et à notre connaissance (Table I) les biopolymères qui ont été utilisés comme support de chondrocytes chez l'homme sont un dérivé estérifié de l'acide hyaluronique, des polyméres de polylactin et polyglactin associés à de la fibrine, un mélange d'agarose et d'alginate, des billes d'alginate associées à de la fibrine et des gels et des membranes de collagène.

L'ester d'acide hyaluronique (Hyalograft C, FAB, Abano Terme,) a été le plus utilisé [18], en particulier en Italie et en Autriche, et implanté dans le genou par miniarthrotomie ou par arthroscopie. Après multiplication et dédifférenciation, les chondrocytes cultivés quatorze jours au sein d'une matrice constituée de HYAFF 11 sont notablement redifférenciés avant d'être implantés sans fixation en raison des capacités d'adhérence du matériau. Une première estimation des résultats obtenus avec un recul de deux à cinq ans chez cent quarante patients a montré que le cartilage de la zone traitée apparaissait comme normal ou pratiquement normal dans 96,4 % des cas selon une détermination par arthroscopie. Les implants composés du mélange agarose-alginate (Cartipatch, TBF, Lyon) implantés en " press-fit " après abrasion de l'os sous-chondral ne nécessitent également pas de fixation complémentaire [19]. Il est intéressant de noter que la technique associant des billes d'alginate et de la fibrine [20] n'utilise pas des chondrocytes autologues comme toutes les autres méthodes mais des cellules allogéniques ce qui à l'avantage de limiter l'acte chirurgical à une seule étape. Après dix-neuf mois de suivi des réactions de rejet vis à vis de l'implant n'ont pas été observées et l'implant est bien intégré dans le cartilage adjacent avec formation d'une surface d'aspect tout à fait normal.

Les membranes de collagène ensemencées par des chondrocytes sont utilisées par plusieurs groupes car elles peuvent être implantées par arthroscopie alors que les gels de collagène ont été choisis par des équipes japonaises [21] et allemandes [22] avec de bons résultats cliniques.

Dans ce dernier protocole (CaReS, Ars Arthro, Esslingen) les chondrocytes sont placés directement dans le gel sans multiplication préalable, ce qui diminue le temps de culture *in vitro*. Comme une analyse préalable du devenir des chondrocytes aprés

culture au sein de ces gels n'avait pas été réalisée, nous avons entrepris au laboratoire cette étude systématique avec des chondrocytes extraits de cartilage articulaire de bovins d'âges variables. C'est ainsi que nous avons montré [11] qu'il était possible d'améliorer la qualité du cartilage reconstruit *in vitro* et potentiellement *in vivo*, en tenant compte de nombreux paramètres comme la concentration en collagène, les densités initiales en cellules, les cultures réalisées en gels attachés ou flottants (ce qui intervient sur les taux de contraction du gel et indirectement sur l'expression de certains gènes comme ceux des métalloprotéases matricielles). Cette induction des enzymes de dégradation des protéines de la matrice extracellulaire par les chondrocytes cultivés au sein des gels de collagène et la difficulté technique de stériliser ces matrices, nous ont incité à étudié l'emploi d'éponges de collagène comme support de culture des chondrocytes [9,10]. Il est ainsi apparu que ce support présentait des avantages par rapport aux gels comme une grande facilité d'utilisation, l'absence de contraction du réseau et la possibilité de multiplier les chondrocytes directement dans l'éponge sans induire une synthèse des métalloprotéases avec cependant une dédifférenciation partielle légèrement supérieure à celle notée dans les gels. Des essais cliniques sont envisagés.

Par ailleurs les premiéres greffes de cellules souches mésenchymateuses extraites de moelle osseuse ont été réalisées par une équipe japonaise [23, 24]. Les cellules placées dans un gel de collagène ont été implantées dans le genou de douze patients souffrant d'arthrose pour combler des lésions de grande taille (surface moyenne de 14 mm × 35 mm) du condyle fémoral médian et de deux patients avec des lésions de la rotule. L'évaluation clinique et par arthroscopie aprés plus de seize mois a démontré la validité de cette approche.

De nombreux protocoles utilisant d'autres biomatériaux sont en cours de test *in vitro* ou dans des modèles animaux. Pour les greffes osteo-chondrales (os+cartilage) des implants composites ou biphasiques sont envisagés, composés la plupart du temps d'un biomatériau poreux de type céramique support des cellules provenant de la zone osseuse et surmonté d'une matrice organique support des chondrocytes. Au laboratoire nous testons le comportement des chondrocytes au sein d'un biomatériau composé d'un mélange d'hydroxyapatite et de collagène et commercialisé comment agent de comblement osseux (Collapat, Symatèse biomatériaux, Chaponost).

Bioréacteurs et facteurs de croissance pour la modulation du phénotype et du métabolisme des chondrocytes.

De nombreuses équipes testent actuellement des approches complémentaires de la culture 3D dans un biomatériau pour préparer des implants cartilagineux dont les propriétés soient plus proches de celles d'un tissu normal.

C'est ainsi que de nombreux bioréacteurs ont été construits pour que les chondrocytes en culture soient soumis à des contraintes physiques similaires à celles de leur environnement naturel *in vivo* [25]. Il a été bien montré qu'en réponse à une

compression dynamique le niveau de stimulation du métabolisme des chondrocytes dépendait de la magnitude et de la fréquence utilisées [26]. Nous avons aussi démontré l'importance d'une perfusion du milieu de culture à travers une éponge de collagène contenant des chondrocytes avec une répartition plus homogène et une synthèse accrue de protéoglycannes [27].

La seconde approche est l'ajout de facteurs de croissance au milieu de culture. Ces composés servent en effet d'agents de signalisation pour les cellules en influencant des fonctions critiques comme la division cellulaire, la synthèse de matrice et la différenciation cellulaire.

Des résultats favorables ont été obtenus avec FGF-2, IGF-1, TGF-β, BMP-2 et-7 et avec des milieux contenant le mélange insuline-transferrine-sélénium (ITS).

C'est ainsi que la présence de FGF-2 pendant l'expansion en culture 2D des chondrocytes stimule leur réponse à la BMP-2 lors de leur culture en 3D dans un réseau de PGA [28]. Des supplémentations séquentielles avec TGF-β1/ FGF-2 puis IGF-1 favorisent la synthèse du collagène II et inhibent celle du collagène I [29]. Nous avons également montré au laboratoire que la BMP2 diminuait la dédifferenciation de chondrocytes humains de cloison nasale induite par une culture en monocouche.

Perspectives d'application de ces techniques au traitement des cartilages arthrosiques.

Pour l'instant les protocoles de greffe de chondrocytes sont réservés au traitement des lésions du cartilage essentiellement traumatiques ou dues à des ostéochondrites dissécantes du cartilage chez des patients jeunes. Les essais réalisés sur des lésions arthrosiques de patients plus âgés n'ont pas donné des résultats satisfaisants. Cependant il est évident que la plupart des recherches actuelles visent à étendre ces greffes à la réparation des lésions arthrosiques infiniment plus fréquentes et qui ne bénéficient toujours pas de traitements efficaces [12]. Le remplacement d'une lésion localisée arthrosique par une greffe de chondrocytes est sans avenir si le tissu adjacent, apparemment sain, continue à se détériorer progressivement. Une greffe " thérapeutique " doit être envisagée. Le principal obstacle à la résolution de ce problème est notre méconnaissance des mécanismes biologiques exacts conduisant à cette pathologie, tout du moins aux arthroses idiopathiques les plus fréquentes. Associer un composé avec une activité antiarthrosique (s'il en existe véritablement un ?) à la greffe est envisageable mais son effet sera limité dans le temps. Une autre approche expérimentale est l'implantation de cellules modifiées génétiquement et capables de sécréter *in situ* et à long terme un facteur capable de contrôler le métabolisme des chondrocytes [13]. Par exemple, comme l'arthrose est caractérisée par une perturbation de la balance entre activités anaboliques et cataboliques des chondrocytes induite par des cytokines inflammatoires (IL-1β et TNF-α), on peut envisager, par exemple, de faire exprimer par les cellules un antagoniste du récepteur de IL-1 (IL-1Ra), un inhibiteur des metalloprotéases de la famille des TIMP, ou un facteur de croissance ayant une activité anabolique comme IGF-1 ou TGF-β ou stabilisant le phénotype chondrocyte comme BMP-2. Les premiers résultats démon-

trent que l'association de différents facteurs sera certainement nécessaire. Il est clair que de nombreuses études expérimentales *in vitro* et sur des modèles animaux restent à réaliser avant de proposer en clinique un protocole d'ingénierie cellulaire/tissulaire capable de traiter avec succès et à long terme des lésions diffuses arthrosiques du cartilage.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hunziker E.B. — Articular cartilage repair : basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cart,* 2002, *10*, 432-463.

[2] Smith G.D., Knutsen G., Richardson J.B. — A clinical review of cartilage repair techniques. *J. Bone Joint Surg.,* 2005, *87-B*, 445-449.

[3] Peterson L., Minas T., Brittberg M., Lindahl A. — Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation. *J. Bone Joint Sur*g., 2003, *85-A*, 17-24.

[4] Brittberg M., Peterson L., Sjögren-Jansson E., Tallheden T., Lindahl A. — Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. *J. Bone Joint Surg*., 2003, *85-A*, 109-115.

[5] Galois L., Freyria A.-M., Herbage D., Mainard D. — Ingénierie tissulaire du cartilage : état des lieux et perspectives. *Pathol. Biol*., 2005, *53*, 590-598.

[6] Vunjak-Novakovic G. — The fundamentals of tissue engineering : scaffolds and bioreactors. In *Tissue engineering of cartilage and bone* (Wiley, Chichester), 2003, 34-51.

[7] Cancedda R., Dozin B., Giannoni P., Quarto R. — Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. *Matrix Biol*., 2003, *22*, 81-91.

[8] Marlovits S., Zeller P., Singer P., Resinger C., Vecsei V. — Cartilage repair : generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur. J. Radiol*., 2006, *57*, 24-31.

[9] Roche S., Ronziere M.-T., Herbage D., Freyria A.-M. — Native and DPPA cross-linked collagen sponges seeded with fœtal bovine epiphyseal chondrocytes used for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 2001, *22*, 9-18.

[10] Freyria A.-M., Cortial D., Ronziere M.-T., Guerret S., Herbage D. — Influence of medium composition, static and stirred conditions on the proliferation of and matrix protein expression of bovinearticular cartilage cultured in a 3-D collagen scaffold. *Biomaterials*, 2004, *25*, 687-97.

[11] Galois L., Hutasse S., Cortial D., Rousseau C. et *al.* — Bovine chondrocyte behaviour in three-dimensional type I collagen gel in terms of gel contraction, proliferation and gene expression. *Biomaterials*, 2006, *27,* 79-90.

[12] Nesic D., Whiteside R., Brittberg M., Wendt D., Martin I., Mainil-Varlet P. — Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. *Adv. Drug Deliv. Rev*., 2006, *58*, 300-22.

[13] Gelse K., Von Der Mark K., Schneider H. — Cartilage regeneration by gene therapy. *Current Gene Therap*. 2003, *3*, 305-317.

[14] Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A., Ohlsson C., Isaksson O., Peterson L. — Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med*. 1994, *331*, 889-95.

[15] Bartlett W., Skinner J., Gooding C., Carrington R. et *al.* — Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. *J. Bone Joint Surg. (Br),* 2004, *87-B*, 640-5.

[16] Horas U., Pelinkovic D., Herr G., Aigner T., Schnettler R. — Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder repair of the knee joint. *J. Bone Joint Surg*., 2003, *85-A*, 185-192.

[17] Bartlett W., Biant L., Carrington R., Akmal M. et *al.* — A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J. Bone Joint Surg. (Br),* 2003, *85-B*, 223-30.

[18] Marccacci M., Berruto M., Brochetta D., Delcogliano A. — Articular cartilage engineering with Hyalograft C. *Clin. Orthop. Rel. Res*., 2005, *435*, 96-105.

[19] Ait Si Selmi T., Bussiere C., Chambat P., Pottel J.F., Dubrana., neyret P. — A solid implant to make easier ACI : Cartipatch. ICRS Meeting San Diego, Abstract Book, 2006, p. 58.

[20] Almquist K.F., Verdonk P., Verdonk R., Verstraete K., Veys E.M., Verbruggen G. — A prospective study of alginate seeded with mature allogenic human chondrocytes in the treatment of articular cartilage defects. ICRS Meeting San Diego, Abstract Book, 2006, p. 17.

[21] Ochi M., Uchio Y., Tobita M., Kurikawa M. — Current concept in tissue engineering technique for repair of cartilage defect. *Artificial Organs*., 2001, *25,* 172-179.

[22] Gavenis K., Schmidt-Rohlfing B., Mueller-Rath R., Andereya S., Schneider U. — How many chondrocytes are needed for successful cartilage repair ?. ICRS Meeting San Diego, Abstract Book, 2006, p. 56.

[23] Wakitani S., Imoto K., Yamamoto T., Saito M., Murata N., Yoneda M. — Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cart*., 2002, *10*, 199-206.

[24] Wakitani S., Mitsuoka T., Nakamura N., Toritsuka Y., Nakamura Y., Horibe S. — Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae : two case reports. *Cell Transplant*., 2004, *13*, 595-600.

[25] Wendt D., Jakob M., Martin I. — Bioreactor-based engineering of osteochondral grafts : from model systems to tissue manufacturing. *J Biosci. Bioengin*., 2005, *100*, 489-494.

[26] Davisson T., Kunig S., Chen A., Sah R., Ratcliffe A. — Static and dynamic compression modulate matrix metabolism in tissue engineered cartilage. *J. Orthop. Res*., 2002, *20,* 842- 848.

[27] Freyria A.-M., Yang Y., Chajra H., Ronziere M.-C., Herbage D., El Haj A. — Optimization of dynamic culture conditions : effects on biosynthetic activities of chondrocytes grown in collagen sponges. *Tissue Eng*., 2005, *11*, 674-84.

[28] Martin I., Suetterlin R., Baschong W., Heberer M., Vunjak-Novakovic G., Freed L. — Enhanced cartilage tissue engineering by sequential exposure to FGF-2 during 2D expansion and BMP-2 during 3D cultivation. *J. Cell. Biochem*., 2001, *83*, 121-128.

[29] Pei M., Seidel J., Vunjak-Novakovic G., Freed L. — Growth factors for sequential cellular de- and re-differentiation in tissue engineering. *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* 2002, *294*, 149-154.

DISCUSSION

M. Jean DUBOUSSET

Quelle est la durée de vie de ces néocartilages cellulaires ? Quelle est l'architecture de la jonction os-néocartilage en particulier, lorsqu'elle est soumise à la pression ?

Les premières implantations de chondrocytes autologues datent de plus de douze ans, avec plus de 85 % de bons résultats dans le traitement de défauts articulaires d'origines traumatiques chez des patients jeunes sans atteintes arthrosiques. Les cellules implantées persistent dans l'implant plus de dix semaines dans un modèle animal (chèvre). Dans la plupart des cas l'implant ne concerne que le cartilage articulaire. Les greffes ostéochondrales sont plus récentes et nous ne disposons pas pour l'instant d'analyses satisfaisantes de la jonction os-cartilage de ces patients.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1411-1420, séance du 24 octobre 2006

Traitements ciblés anti-cytokines dans l'arthrose

MOTS CLÉS : INTERLEUKINE 1. FACTEUR DE NÉCROSE TUMORALE-ALPHA. ARTHROSE. CARTILAGE.

Targeted anti-cytokine therapies for osteoarthritis

KEYS-WORDS (Index Medicus) : INTERLEUKIN 1. TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA. OSTEOARTHRITIS. CARTILAGE.

Xavier CHEVALIER* Bénédicte MUGNIER**, Gilles BOUVENOT***

RÉSUMÉ

Les cytokines pro inflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1) β et à un moindre degré le TNF α jouent un rôle prépondérant dans les mécanismes de destruction du cartilage au cours de l'arthrose. L'utilisation d'antagonistes de l'IL-1β ou d'inhibiteurs spécifiques de cette cytokine, administrés par injection intra articulaire chez l'animal, a permis de montrer une diminution de la progression de la maladie arthrosique. Un premier essai chez l'homme utilisant 50 à 150 mg de l'antagoniste de l'IL-1 β (IL1-ra) injecté en intra articulaire (une injection unique) n'a pas permis de mettre en évidence un effet antalgique à un et trois mois de suivi. Néanmoins, un effet précoce antalgique a pu être démontré avec la dose de 150mg d'IL-1 ra. Des cas ponctuels de l'utilisation d'anti-TNF α ont été rapportés dans la gonarthrose et dans l'arthrose digitale. Cibler les cytokines au cours de l'arthrose apparaît une approche thérapeutique séduisante, mais qui nécessite d'être validée en tenant compte du rapport bénéfice risque de ces traitements.

SUMMARY

Proinflammatory cytokines such as interleukin-1 beta and, to a lesser extent, tumor necrosis factor (TNF) alpha, play a key role in the destruction of the cartilage matrix in osteoarthritis. Intraarticular injection of specific IL-1 inhibitors or antagonists has been shown to slow disease progression in animal models of osteoarthritis. A first randomized placebo-controlled trial of a IL-1 beta antagonist (a single intraarticular injection of 50 or 150 mg) had no analgesic effect during 3 months of follow-up. However, 150 mg of IL-1 ra had an early analgesic effect. Anti-TNF alpha therapy has also been tested in isolated cases of

* Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du M[al] de Lattre de Tassigny. 94101 Créteil Cedex.
** Immunologie — Inserm-CNRS, Université de la Méditerranée — Marseille.
*** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur Xavier CHEVALIER, même adresse.
Article reçu et accepté le 9 octobre 2006.

digital and knee osteoarthritis. Cytokine targeting in osteoarthritis is thus an appealing approach but one that needs to be validated in terms of the risk-benefit ratio.

L'arthrose, la plus fréquente des affections rhumatologiques, affecte, au-delà de 55 ans, plus de 50 % de la population. Elle est caractérisée par une destruction progressive du cartilage articulaire, à laquelle s'associent des remaniements de l'os sous chondral et des épisodes d'inflammation de la membrane synoviale. Son origine est considérée comme plurifactorielle, conséquence conjointe du vieillissement des chondrocytes, du stress biomécanique et de prédispositions génétiques [1].

TRAITEMENTS DISPONIBLES À CE JOUR

Nous ne disposons à ce jour que de traitements symptomatiques, visant essentiellement à diminuer la douleur et de ce fait à améliorer le handicap fonctionnel : antalgiques de niveau 1 et 2, anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces thérapeutiques, notamment les anti-inflammatoires, ne sont pas dénuées d'effets secondaires, gastro-intestinaux, rénaux, cardiovasculaires. Les traitements adjuvants comprennent les infiltrations de corticoïdes ou d'acide hyaluronique, des mesures non pharmacologiques telles que les recommandations hygiéno-diététiques et la rééducation.

Jusqu'à présent aucun traitement n'a démontré de façon formelle un effet de chondroprotecteur sur le cartilage. Bien que la classe, dite « des anti-arthrosiques à action lente », ait montré dans certaines études un effet sur la vitesse du pincement de l'interligne articulaire, notamment dans la gonarthrose et la coxarthrose, leur mécanisme d'action, leur biodisponibilité et leur pénétration dans le cartilage articulaire restent incertains. Un traitement « anti-arthrosique » se doit de cibler directement les voies métaboliques altérées et, par conséquent nécessite une meilleure compréhension des bases moléculaires à l'origine de la pathologie.

CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES : CIBLES POTENTIELLES DANS LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE

Rationnel de l'utilisation d'anti-cytokines dans le traitement de l'arthrose :

Bien que l'arthrose ait été initialement considérée comme une affection non inflammatoire, il est maintenant clairement démontré qu'elle est associée à une production accrue de cytokines et de facteurs de croissance, intéressant la membrane synoviale, le cartilage et l'os sous-chondral [2]. Les événements initiaux ne sont pas bien connus, mais le chondrocyte apparaît comme un acteur central. Après une phase initiale où il augmente ses capacités de synthèse, surviennent des altérations méta-

boliques, avec modifications qualitatives et quantitatives de la matrice synthétisée, accélération du catabolisme aboutissant à un stade ultime à l'apoptose chondrocytaire. Ces évènements sont induits par des cytokines pro inflammatoires, des écosanoïdes et des radicaux libres dérivés de l'oxygène, majoritairement synthétisés par le chondrocyte lui-même [3, 4]. De ce fait, les inhibiteurs de ces molécules peuvent être envisagés comme des cibles thérapeutiques dans l'arthrose [5]. Ce sont les inhibiteurs des cytokines pro inflammatoires pour lesquels la recherche est la plus avancée [6-8].

Anti-TNF et anti-IL1 sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement des rhumatismes inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde (PR), rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, Nous bénéficions ainsi d'un certain recul pour juger de leur puissance anti-inflammatoire mais aussi d'expérience concernant leurs effets secondaires.

Leur utilisation dans les rhumatismes inflammatoires a montré que l'inhibition d'une seule cytokine pouvait radicalement modifier l'évolution d'une pathologie complexe poly-viscérale et que la cytokine « dominante » variait en fonction de la pathologie considérée (par exemple l'inhibition de l'IL-1 est plus efficace dans le traitement de l'arthrite juvénile chronique que dans celui de la PR).

Une étape centrale est donc d'identifier les principales cytokines pro inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de l'arthrose, si possible en fonction de son stade. Il a été montré que l'IL-1β, le TNFα, mais aussi l'IL6, l'IL-18, l'IL-17 et l'IL-8 jouaient un rôle clé [9]. Nous nous concentrerons ici sur les inhibiteurs de l'IL-1β et du TNFα, pour lesquels des résultats préliminaires ont été obtenus.

Anti-Interleukine –1

Rôle de l'interleukine –1 dans le processus de dégradation du cartilage

Depuis sa découverte dans les années 1960 comme facteur pyrogène endogène, de très nombreux travaux ont montré l'implication majeure de l'interleukine 1 (IL-1) dans le processus arthrosique [2, 10]

La principale IL-1 incriminée au cours de l'arthrose est l'IL-1β soluble alors que le rôle de l'IL-1β membranaire reste à déterminer. L'IL-1β agit par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire de type 1. Pour être activé, ce récepteur de type 1 nécessite l'agrégation d'une autre molécule : l'IL-1 racp. Le récepteur de type 2 fonctionne comme un *decoy* récepteur (non actif) [10].

In vitro, un des effets majeurs de l'IL- β sur le chondrocyte est sa capacité à inhiber la synthèse du collagène de type 2, des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes. [2]. En revanche, l'IL-1 favorise la synthèse de composants normalement absents de la matrice cartilagineuse tels que la fibronectine et la ténascine (dédifférenciation du chondrocyte), menant progressivement à la transformation en fibrocartilage [11]. D'autre part, l'IL-1 induit la dégradation des composants matriciels en augmentant

l'expression et l'activité des métalloprotéinases (MMP). Elle stimule la production de NO et de radicaux libres, impliqués dans l'apoptose du chondrocyte. Enfin l'IL-1 peut induire la production de prostaglandines pro inflammatoires (PGE2 notamment) participant à la genèse des phénomènes douloureux et à l'auto entretien des phénomènes inflammatoires [2].

Dans l'articulation arthrosique

L'IL-1 n'est pas exprimée dans le cartilage normal [12]. Elle l'est par contre dans le cartilage arthrosique, codistribuée avec des métalloprotéinases, principalement dans les zones superficielles. Ces zones se caractérisent par une réduction des protéoglycanes et une augmentation des cellules en apoptose [13]. Il existe une défaillance des systèmes de contrôle de l'action de l'IL-1 au cours de l'arthrose : les récepteurs solubles de l'IL-1, ainsi que les antagonistes de l'IL-1R sont produits en quantités insuffisantes, comparativement à la production d'IL-1 β.

Expérimentation animale

Le rôle de cette cytokine dans l'arthrose a été mis en évidence dans des modèles expérimentaux d'arthrose. Ainsi, il a été montré que l'injection intra articulaire d'IL1 dans la patte avant du lapin entraînait une perte de protéoglycanes dans les couches les plus superficielles du cartilage. Dans des modèles expérimentaux d'arthrose dans différentes espèces animales, le blocage de l'IL1 est réalisé par administration intra articulaire d'un anticorps monoclonal anti-IL-1, ou d'un antagoniste naturel de l'IL1, l'IL1-ra. Ces traitements s'accompagnent d'une réduction des lésions histologiques et d'une diminution de l'activité de certaines enzymes notamment de la collagénase [14, 15]. Des résultats encourageants ont également été obtenus par thérapie génique (transfection du gène de l'IL1-RA dans les synoviocytes, ensuite injectés en intra articulaire) [16].

Inhibition de l'IL-1 dans la gonarthrose chez l'homme ; essais cliniques

Etude ouverte princeps

La première étude ouverte visant à étudier la tolérance de l'injection intra articulaire de l'Anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1 a été effectuée chez quinze patients atteints de gonarthrose [17].

La tolérance était définie par la survenue d'une douleur et d'un épanchement dans les trois jours suivant l'injection intra articulaire de 150 mg d'Anakinra. Aucune réaction douloureuse n'a été rapportée. Aucune réaction systémique biologique (numération) n'est survenue Par ailleurs, le traitement s'est accompagné d'une amélioration significative de la douleur, évaluée sur une échelle visuelle analogique, et sur les scores de Womac. L'effet était plus marqué pendant le premier mois mais restait significatif à l'analyse finale au troisième mois.

Etude randomisée contre placebo

Pour confirmer l'effet de l'IL1-RA, une étude multicentrique randomisée contre placebo a été menée, comparant deux doses d'IL1-RA, 50 mg et 150 mg, en injection intra articulaire unique, chez des patients présentant une gonarthrose symptomatique de stade 2, 3 dans la classification de Kellgren et Lawrence. Le critère d'analyse principal était une modification du score global de Womac au premier mois, le suivi des patients étant assuré sur trois mois Les critères secondaires prenaient en compte le jugement du patient et du médecin, différents indices de qualité de vie, des paramètres pharmacocinétiques et, une analyse de la membrane synoviale par IRM [18].

Les patients inclus (âge moyen 62 ans, avec en majorité une surcharge pondérale) présentaient une arthrose symptomatique fémoro-tibiale interne de stade 2-3 (classification de Kellgren&Lawrence), rebelle aux antalgiques usuels. Le seul antalgique autorisé au cours de l'essai était le paracétamol. 170 patients ont été randomisés. Les résultats globaux de cette étude étaient négatifs : pas de différence significative entre le placebo, le groupe à 50 mg et le groupe à 150 mg, ni sur le score global de Womac à un mois, ni sur l'un quelconque des critères secondaires. Néanmoins une analyse post-hoc à J4, a montré qu'à J4 il existait une différence significative entre le score Womac du groupe injecté avec 150 mg d'IL1-Ra et le placebo ($p= 0.05$) ainsi qu'une tendance à l'amélioration de l'ensemble des autres paramètres. Aucune modification des marqueurs de dégradation du cartilage, étudiés à M1, n'a été notée. L'analyse en IRM de la membrane synoviale chez sept patients, dont six avaient reçu une injection de 150 mg d'Anakinra, a objectivé une réduction significative du score d'inflammation globale

Au total, si les résultats de cette étude apparaissent au premier abord décevants, ils semblent indiquer une tendance à l'amélioration précoce, mesurable au quatrième jour dans le groupe des patients ayant reçu une injection unique à 150 mg.

Avenir du concept de l'inhibition de l'IL-1 dans l'arthrose

En dépit de résultats négatifs, qui peuvent s'expliquer par la courte demi vie de l'antagoniste de l'IL-1ra, cette étude ouvre des perspectives encourageantes sur le concept d'inhibition de l'IL 1 dans l'arthrose. En effet, si l'Anakinra n'apparaît pas comme le produit d'avenir dans l'arthrose, des produits qui bloqueraient l'IL1 avec un effet rémanent plus important, seraient plus intéressants.

Il existe d'autres stratégies pour inhiber l'IL1 : récepteurs solubles (IL1 traps), inhibiteur de l'ICE qui convertit la forme inactive de l'IL1 en forme active. Des résultats encourageants ont été obtenus chez l'animal concernant ces différents produits, en montrant une réduction de l'évolution des lésions arthrosiques [19].

Anti-Tumor-Necrosis-Factor α :

Rôle du TNFα dans le processus de dégradation du cartilage :

Le TNFα, initialement identifié par son effet nécrotique sur les cellules tumorales, est une des principales cytokines pro inflammatoires. Si son rôle dans la physiopathologie de la PR a été abondamment étudié, celui qu'il joue dans les phénomènes arthrosiques est moins clair. Sa concentration est plus élevée dans le liquide synovial d'articulations arthrosiques que dans celui d'articulations contrôles [20]. Après fixation sur ses récepteurs membranaires, TNFRI et TNFRII, également augmentés sur les chondrocytes issus d'articulations arthrosiques la forme trimérique du TNFα active les facteurs de transcription AP1 et NFKB aboutissant à l'induction de gènes pro inflammatoires et immunomodulateurs [20]. Toutefois le TNFα semble surtout contrôler les phénomènes inflammatoires, en amont de l'IL-1, cruciale pour la synthèse des MMPs et la destruction articulaire [20].

In vitro

L'adjonction du récepteur soluble du TNFα à des cultures d'explants articulaires arthrosiques s'accompagne d'une réduction de l'expression des MMP, d'une réduction du clivage du collagène de type II et de la libération d'agrécanes. Cette diminution est significativement plus élevée que pour les explants de cartilage contrôles mais n'est pas systématique. Elle s'accompagne dans certains cas d'un renouvellement des protéines matricielles [3].

Inhibiteurs du TNFα dans l'arthrose, chez l'homme ; cas cliniques :

L'usage d'anti-TNF dans le traitement l'arthrose est moins avancé que celui des inhibiteurs de l'IL-1. En fait la littérature ne fait état pour l'instant que de cas isolés. Dans un cas, une gonarthrose bilatérale est spectaculairement améliorée après deux injections de 40mg d'adalimumab. La régression des symptômes s'accompagne d'un quasi disparition de la synovite et de l'œdème médullaire à l'IRM. L'effet est maintenu avec une ré-administration toutes les trois à six semaines [21]. Le second cas concerne une arthrose digitale érosive réfractaire à plusieurs thérapeutiques. La réponse clinique à une perfusion unique d'infliximab (5mg/kg) est spectaculaire dès la première semaine et se maintient à quatre mois de suivi [22].

THÉRAPIE GÉNIQUE

Les essais évoqués précédemment laissent penser que l'administration intra articulaire de cytokines anti-inflammatoires soit bénéfique dans le traitement de l'arthrose. Toutefois leur efficacité est limitée par la faible demi-vie de ces protéines. Différents facteurs de différenciation stimulant la chondrogénèse, tels que le Trans-

forming Growth Factor, TGFβ, les Bone Morphogenic Proteins, BMP-2, BMP4, BMP-7, BMP-9, l'Insulin-Growth-factor, IGF1...[23, 24], ont été identifiés. Mais leur administration locale, sous forme soluble ou liée à des matrices synthétiques est aussi réduite du fait de leur courte demi-vie. La thérapie génique est une approche qui permettrait de palier à cet obstacle

Le principe général consiste à transférer à l'aide d'un vecteur, viral, liposome ou nano particule, le gène (l'ADN) codant pour la cytokine ou le facteur de croissance dans une cellule destinée à l'articulation. Deux stratégies existent : le transfert *ex vivo* où du cartilage est prélevé, ses cellules modifiées *in vitro*, puis réimplantées. La technique alternative, le transfert *in vivo*, consiste à administrer directement le vecteur au receveur. Chacune de ces stratégies comporte des avantages et des inconvénients [25].

Si les essais dans des modèles animaux concernant l'usage de la thérapie génique dans le traitement de la PR sont nombreux, seulement quatre essais ont été effectués dans l'arthrose. Un seul essai chez l'homme de faisabilité et de tolérance de la thérapie génique par transfection de synoviocytes avec le gène de l'IL-1ra dans les articulations métacarpophalangiennes de patients souffrant de PR [25]. Les transferts des gènes codant pour l'IL-1Ra ou l'IL-10 ont été effectués dans des modèles expérimentaux d'arthrose chez l'animal [14-16]. Malgré les faibles niveaux d'expression de la molécule thérapeutique dans le liquide synovial, un ralentissement de la progression de l'arthrose est généralement rapporté. Les vecteurs les plus efficaces, l'adénovirus et le lentivirus, ne sont pas utilisables chez l'homme, du fait de l'induction d'une forte réaction inflammatoire et d'un risque de mutagénèse, respectivement. Ce sont les adéno-associated virus qui offrent le meilleur compromis efficacité-sécurité. Déjà étudiés chez l'homme pour le traitement de la PR [26], leur utilisation dans l'arthrose est pour l'instant probablement prématurée.

TRAITEMENTS INNOVANTS DANS L'ARTHROSE : QUELLE VOIE D'ADMINISTRATION ?

La voie d'administration optimale pour ces nouveaux traitements, qu'il s'agisse de biothérapie ou de thérapie génique, reste à déterminer. Si la membrane synoviale et l'os sont correctement accessibles par voie systémique, ce n'est pas le cas du cartilage articulaire, structure avasculaire. D'un autre côté, l'espace clos représenté par l'articulation offre la possibilité, par administration locale du principe thérapeutique d'obtenir *in situ* des concentrations élevées tout en assurant une exposition systémique minimale. L'injection intra articulaire permet également l'administration de substances à faible biodisponibilité orale telles que des protéines recombinantes ou des vecteurs viraux. Bien sûr, elle comporte également des inconvénients pratiques : risque pris lors d'injections multiples, difficulté d'accès aux articulations de petite taille, accélération de la clearance. Un exemple en est l'administration intra articulaire de l'IL-1Ra dans le genou arthrosique. Une étude récente a montré que le

soulagement n'était que très temporaire [18]. L'hypothèse d'une clairance très rapide du produit est proposée. Aussi, il est nécessaire de tester de nouvelles formes galéniques ; des formulations lipidiques (liposomes), des micro et nano particules, des hydrogels sont actuellement en cours de développement.

TRAITEMENTS INNOVANTS DANS L'ARTHROSE : RAPPORT BENEFICE-RISQUE

C'est une question cruciale dans une pathologie qui n'est pas greffée d'une morbidité lourde et qui n'engage pas le pronostic vital. On ne peut être que très exigeant en ce qui concerne le profil de tolérance d'un inhibiteur de l'IL-1. Il est donc nécessaire de pouvoir disposer en clinique humaine de thérapeutiques ayant un excellent rapport bénéfice risque. L'utilisation d'anti-cytokines (anti TNF α) au cours de la polyarthrite rhumatoïde a mis en évidence la possibilité d'induire des accidents infectieux notamment de tuberculose et nécessite une vigilance maintenue au long cours en ce qui concerne la possibilité d'émergence de cancers notamment hématologiques. Au cours de l'arthrose il faudra donc limiter ces risques systémiques en privilégiant la voie intra articulaire et en limitant le nombre des injections. Il s'agit cependant de populations très différentes de celles des rhumatismes inflammatoires notamment sur le plan de l'immunité, ce qui pourrait garantir un meilleur profil de tolérance.

CONCLUSION

L'utilisation thérapeutique d'anti-cytokines apparaît comme une voie d'avenir séduisante. Cependant de nombreuses étapes restent à franchir pour démontrer leur efficacité et leur sécurité d'emploi en clinique humaine.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le professeur C.J. Menkes qui nous a sollicités pour ce travail et dont les conseils ont été, comme il se doit, judicieux.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rogers J., Shepstone L., Dieppe P. — Is osteoarthritis a systemic disorder of bone ? *Arthritis. Rheum.,* 2004, *50*, 452-57

[2] Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. — Osteoarthritis, an inflammatory disease : potential implication for the selection of new therapeutic targets. " *Arthritis. Rheum*, 2001, *44*, 1237-47.

[3] Kobayashi M., Squires G.R., Mousa A., Tanzer M., Zukor D.J., Antoniou J., *et al.* — Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis. Rheum*, 2005, *52*, 128-35.

[4] Lopez-Armada M.J., Camares B., Lires-Dean M., Cillero-Pastor B., Ruiz-Romero C., *et al.* — Cytokines, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta, differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes. *Osteoarthritis.Cartilage*, 2006, *14*, 660-69.

[5] Yuan G.H., Masuko-Hongo K., Kato T., Nishioka K. — Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis. Rheum,* 2003, *48*, 602-11.

[6] Klareskog L., Van der Heidje D., de Jager J.P., Cough A., Kalden J., Malaise M., *et al.* — Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, *363*, 675-81.

[7] Antoni C.E., Kanavaugh A., Kirkham B., Tutuncu Z., Burmester G.R., Scheinder U. *et al.* — Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis : results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*, 2005, *52*, 1227-36.

[8] Genovese M.C., Cohen S., Moreland M., Lium D., Robbins S., Newmark R., *et al.* — Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum,* 2004, *50*, 1412-19.

[9] Moos V., Fickert B., Muler U., Weber U., Sierper J. — Immunohistological analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage. *J.Rheumatol*, 1999, *26* : 870-79.

[10] Dinarello, C.A. — Biology of interleukin 1. *FASEB. J*, 1988, *2,* 108-15.

[11] Pfander D., Heinz N., Rothe P., Carl H.D., Swoboda B. — Tenascin and aggrecan expression by articular chondrocytes is influenced by interleukin 1beta : a possible explanation for the changes in matrix synthesis during osteoarthritis. *Ann.Rheum.Dis*, 2004, *63*, 240-44.

[12] Chevalier X. — Upregulation of enzymatic activity by interleukin-1 in osteoarthritis. *Biomed.Pharmacother,* 1997, *51*, 58-62.

[13] Tetlow L.C., Wooley D.E. — Effect of histamine on the production of matrix metalloproteinases-1, –3, –8 and –13, and TNF alpha and PGE2 by human articular chondrocytes and synovial fibroblasts *in vitro* : a comparative study. *Virchows.Arch,* 2004, *445*, 485-90.

[14] Fernandes J., Tardif G., Martel-Pelletier J., Lascau-Coman V., Dupuis M., Moldovan E., *et al.* — In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints : prevention of osteoarthritis progression. *Am.J.Pathol*, 1999, *154*, 1159-69.

[15] Frisbie D.D., Ghivizzani C.H., Robbins P.D., Evans C.H., Mc Illbraith C.W., *et al.* — Treatment of experimental equine osteoarthritis by *in vivo* delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene. Ther*, 2002, *9*, 12-20.

[16] Zhang X., Z. Mao Z., Yu C. — Suppression of early experimental osteoarthritis by gene transfer of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10. *J.Orthop.Res*, 2004, *22*, 742-50

[17] Chevalier X., Giraudeau B., Conrozier T., Marliere J., Kiefer P., Goupille P., *et al.* — Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis : a multicenter study. *J.Rheumatol*, 2005, *32*, 1317-23.

[18] Chevalier X., Goupille P., Beaulieu A.D., Burch F., Conrozier T., Loeuille D., et *al.* — Results from a double blind, placebo-controlled, multicenter trial of a single intra-articular injection of Anakinra in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis. Rheum*, 2005, *52* (Suppl 9) S507, 1339.

[19] Rudolphi K., Gerwin N., Verzijl N., Van der Kraan P., Van den Berg W. — Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*, 2003, *11* : 73-46.

[20] Goldring M.B. — Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert. Opin. Biol. Ther*, 2001, *1*, 817-29.

[21] Grunke M., Schulze-Koops H. — Successful treatment of inflammatory knee osteoarthritis with tumour necrosis factor blockade. *Ann. Rheum. Dis*, 2006, *65*, 555-56.

[22] Avouac J., Marini-Portugal M., Chevalier X. — A propos d'un cas d'arthrose digitale érosive : réponse spectaculaire aux anti-TNF alpha (Infliximab). *J. Bone. Spine*, 2004, *71*,1016, Ma 158.

[23] Majumdar M.K., Wang E., Morris E.A. — BMP-2 and BMP-9 promote chondrogenic differentiation of human multipotential mesenchymal cells and overcome the inhibitory effect of IL-1. *J. Cell. Physiol*, 2001, *189*, 275-84.

[24] Minina E., Wenzel H.M., Kreschel C., Karp S., Gaffield W., Mc Mahon A.P., *et al.* — BMP and Ihh/PTHrP signaling interact to coordinate chondrocyte proliferation and differentiation. *Development*, 2001, *128*, 4523-34.

[25] Evans C.H., Gouze G.N., Gouze E., Robbins P.D., Ghivizzani C.H., *et al.* — Osteoarthritis gene therapy. *Gen. Ther.*, 2004, *11*, 379-89.

[26] Zhang H.G., Xie J., Yang P., Wang Y., Xu L., Liu D., *et al.* — Adeno-associated virus production of soluble tumor necrosis factor receptor neutralizes tumor necrosis factor alpha and reduces arthritis. *Hum. Gene. Ther*, 2000, *11*, 2431-42.

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

Quelle est la place de l'insulinorésistance comme facteur pathogénique dans le développement de l'arthrose particulièrement fréquente dans le diabète de type II ?

Les relatives entre insulinorésistance et arthrose restent à explorer. Il est probable que ce facteur d'insulinorésistance soit associé à la production de certaines adipokines qui, elles, peuvent influencer (au moins *in vitro*) le métabolisme du chondrocyte. Les relations entre tissu adipeux et insulinorésistance sont majeures. Elles pourraient via un effet systémique retentir à terme sur le cartilage.

M. Charles-Joël MENKES

Les anticytokines sont-elles particulièrement indiquées dans les formes atrophiques, érosives et évolutives de l'arthrose ?

C'est effectivement dans cette situation la plus inflammatoire de l'arthrose que ces cytokines sont produites en abondance et que, par conséquent leur inhibition semble la plus indiquée. Néanmoins s'il s'agit d'une administration intra-articulaire, il faudra tenir compte en présence d'un épanchement, d'un potentiel effet de dilution du produit injecté. Il faudrait aussi envisager d'utiliser plusieurs anticytokines.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1421-1437, séance du 24 octobre 2006

La leptine : un lien entre obésité et arthrose ?

MOTS-CLÉS : ARTHROSE. OBÉSITÉ. ADIPOCYTE. CARTILAGE. LEPTINE.

Leptin : a link between obesity and osteoarthritis ?

KEY-WORDS (Index Medicus) : OSTEOARTHRITIS. OBESITY. ADIPOCYTES. CARTILAGE. LEPTIN.

Bernard TERLAIN*, Nathalie PRESLE*,
Pascale POTTIE*, Didier MAINARD*, Patrick NETTER*

RÉSUMÉ

L'obésité, avec le vieillissement de la population, constitue l'une des causes majeures connues de l'arthrose. Elle agirait par des facteurs biomécaniques et aussi par des facteurs biochimiques systémiques, en relation avec une masse lipidique anormale. Comme le suggéraient Apsden et al., l'arthrose serait une maladie métabolique systémique, liée à des anomalies lipidiques entrainant localement une perte de l'homéostasie articulaire. Cette atteinte progressive serait due à l'action locale des adipokines, en particulier à la leptine, au sein de l'articulation où leur répartition est différente de celle du plasma, avec une augmentation de la leptine et une diminution relative de l'adiponectine et de la résistine. Parmi les éléments qui militent en faveur de cette proposition, on peut souligner plus particulièrement : l'expression prépondérante de la leptine dans le cartilage arthrosique, son augmentation reliée à la sévérité des lésions cartilagineuses, sa relation privilégiée aux ostéophytes, et sa présence plus marquée chez les femmes. Cette liaison entre arthrose et adipokines devrait privilégier certaines orientations nouvelles dans la prévention de la maladie et dans la recherche de nouvelles cibles pharmacologiques.

SUMMARY

In addition to aging, obesity is one of the most common underlying causes of osteoarthritis (OA). Mechanical loading, together with biochemical and systemic factors linked to altered lipid metabolism, are thought to contribute to the onset of OA. It has been suggested that OA is a systemic metabolic disease associated with lipid disorders affecting joint homeostasis. These gradual changes may be due to the local effect of adipokines, and especially leptin. Indeed, their relative levels in joints differ from that found in plasma. In particular,

* Physiopathologie et pharmacologie articulaires, Faculté de médecine, avenue de la forêt de Haye, BP 184, 54505 — Vandœuvre les Nancy.

Tirés à part : Professeur Patrick NETTER, même adresse.
Article reçu et accepté le 9 octobre 2006.

leptin levels are increased and adiponectin and resistin levels are reduced. This hypothesis is supported by — leptin overexpression in OA cartilage and its correlation with the degree of cartilage destruction, — abundant leptin synthesis by osteophytes, and — the high leptin levels found in OA joints from female patients. This link between OA and adipokines provides new leads regarding the prevention of OA and the identification of new drug targets.

SITUATION DU SUJET

L'arthrose, dont la prévalence augmente considérablement avec le vieillissement de la population, est la plus fréquente des pathologies articulaires. Ainsi, à partir de 65 ans, elle affecte environ 60 % des hommes et 70 % des femmes [1]. Elle se manifeste le plus souvent par l'apparition d'un dysfonctionnement articulaire qui est accompagné d'atteintes douloureuses. Elle peut évoluer plus ou moins rapidement en un handicap important et même vers une perte de fonction. Son diagnostic, suite à un examen radiologique, est le plus souvent effectué postérieurement à l'apparition des symptômes. Sa détection est donc trop tardive et, comme il n'existe aucun traitement de fond de l'arthrose [2], la thérapeutique actuelle reste le plus souvent purement symptomatique. C'est la raison pour laquelle la connaissance des facteurs de risque de l'arthrose et l'étude de leurs relations à la pathologie articulaire pourraient prendre une grande importance vis à vis de la prévention de la maladie, du suivi du risque pathologique et de la recherche de nouvelles cibles pharmacologiques.

La principale caractéristique morphologique de l'arthrose est une atteinte dégénérative du cartilage articulaire (fissures, érosions, fibrillations, ...) s'accompagnant de changements qui s'exercent sur l'ensemble de l'articulation. Ils concernent l'os sous chondral, la formation d'ostéophytes, la membrane synoviale, les muscles et les tendons. L'étiologie de la maladie est multifactorielle et encore imparfaitement connue. On admet actuellement, qu'en plus du vieillissement et des traumatismes, l'obésité et la surcharge pondérale représentent les principaux facteurs de risque associés à l'arthrose.

Selon les articulations concernées (genoux, hanches, mains), l'obésité pourrait contribuer à l'initiation et à la progression de l'arthrose par des processus mécaniques et/ou métaboliques [3]. Si l'influence des facteurs mécaniques est évidente dans les zones portantes du cartilage, le rôle éventuel des facteurs métaboliques est aussi actuellement bien admis. C'est ainsi que l'arthrose des mains, dénuée d'influence biomécanique, est corrélée à l'indice de masse corporelle (IMC), suggérant le rôle d'un facteur métabolique dans le développement de l'arthrose [4]. En outre, selon Toda et *al.*, si la perte de poids peut prévenir l'apparition de l'arthrose, cette protection est plus liée à la diminution de la masse adipeuse qu'à celle du poids corporel [5]. La contribution potentielle d'un facteur systémique d'origine adipeuse à la maladie arthrosique se justifie donc pour diverses raisons :

— le vieillissement de la population ;
— le caractère épidémique de l'obésité actuellement ;
— la découverte de la leptine et de sa fonction [6] ;
— l'importance du rôle des adipocytes, du tissu adipeux et des adipokines [7, 8] ;
— la modulation de certaines adipokines au cours de pathologies articulaires [9, 10].

Le présent document rassemble les résultats expérimentaux, en particulier ceux de notre groupe, qui permettent de considérer la leptine et sans doute certaines autres adipokines comme des liens métaboliques éventuels entre l'obésité et l'arthrose.

Obésité, tissu adipeux et adipokines

Depuis plusieurs décennies, surcharge pondérale (IMC>25) et obésité (IMC>30) affectent considérablement la population qu'elle soit jeune ou adulte. Cette incidence de l'obésité peut favoriser ou accompagner des pathologies satellites comme le diabète de type 2, le syndrome métabolique, l'athérosclérose et aussi, à plus ou moins long terme, l'arthrose. Cette dernière association pose un vrai problème de santé puisque le handicap articulaire qui s'exerce peut accroître, au cours du vieillissement, les conséquences d'une baisse d'activité importante. Ces divers éléments contribuent à expliquer d'une part le choix du Secrétaire des Nations Unies, Kofi Annan, décrétant la décennie 2000-2010 comme décade consacrée à la prévention et au traitement des maladies musculo-articulaires [10], et d'autre part, l'importance des recherches effectuées sur la régulation de la prise de nourriture, l'homéostasie pondérale et le rôle du tissu adipeux. Bien que peu de solutions thérapeutiques éprouvées soient issues actuellement de ces démarches, elles apportent cependant des avancées considérables sur nos connaissances de la physiopathologie du tissu adipeux et du rôle des adipocytes.

On sait maintenant que le tissu adipeux est réparti dans différents sites de l'organisme, y compris dans les articulations (ligament graisseux de Hoffa). Il est constitué pour la majeure partie d'adipocytes qui ne sont pas seulement des cellules passives servant au stockage de lipides, mais aussi des cellules sécrétoires, libérant des produits importants (adipokines, cytokines, médiateurs inflammatoires,...) qui peuvent agir au niveau central et/ou périphérique. Dans l'obésité, les adipocytes sont associés à des macrophages [11] provoquant un état inflammatoire permanent (TNFα, IL-6, ...). De plus, les excès de tissu adipeux n'ont pas tous les mêmes potentialités pathogènes selon leur répartition. Ainsi, la surcharge de tissu graisseux abdominal a une valeur pronostique, au point de vue cardio-vasculaire, beaucoup plus défavorable que le tissu adipeux sous-cutané [12]. Enfin, des travaux ont montré que l'obésité pouvait s'expliquer par le déficit ou le dysfonctionnement d'un signal adipocytaire, montrant ainsi l'importance du rôle endocrine des adipocytes et les potentialités pharmacologiques liées à la modulation de ses propriétés de sécrétion [13].

La fonction sécrétoire du tissu adipeux est assurée en majeure partie par les adipocytes matures, en coopération avec d'autres cellules, comme les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages, les préadipocytes. Parmi les nombreuses substances sécrétées, certaines sont des protéines qui ne proviennent pratiquement que des adipocytes du tissu adipeux blanc, ce sont les adipokines. Parmi celles-ci, trois au moins, semblent revêtir un intérêt particulier dans les maladies métaboliques et dans les pathologies dégénératives articulaires, à savoir la leptine, l'adiponectine et la résistine.

La leptine est une protéine de 16 kDa, codée par le gène ob, qui, dans des conditions normales, contribue à l'homéostasie pondérale des individus. En activant son récepteur fonctionnel ObRb (les autres isoformes ObRa, ObRc, ObRd, ObRf ne sont pas fonctionnelles ou rentrent en compétition avec la leptine, comme le récepteur soluble ObRe), la leptine favorise au niveau central l'action de peptides anorexigènes et augmente les dépenses énergétiques. Produite par le tissu adipeux sous-cutané, la leptine est retrouvée en plus grande quantité chez les femmes que chez les hommes, et sa concentration plasmatique apparaît directement reliée à l'IMC. Ainsi, de manière paradoxale, les individus obèses présentent des taux sanguins de leptine élevés. L'obésité, dépendante de la leptine, pourrait ainsi provenir :

— de mutation du gène codant la leptine (l'administration de leptine permet de rétablir les fonctions de satiété et fait régresser l'obésité) ou son récepteur (cette altération fonctionnelle ne peut pas être corrigée par l'administration de leptine) ;
— d'une diffusion défectueuse de la leptine à travers la barrière hématoencéphalique (absence d'effet central) ;
— de la dégradation de la leptine (action de la protéine c-réactive) ;
— d'un système de rétrocontrôle négatif exacerbé et permanent des voies de signalisation de la leptine (activation permanente de SOCS-3) conduisant à un état de résistance.

Depuis la découverte de la leptine, la grande diversité de ses propriétés biologiques a été mise en évidence, dépassant largement celle de sa fonction initiale comme hormone régulant la satiété. On sait maintenant qu'elle agit dans de nombreux tissus périphériques pour moduler l'hématopoïèse, l'angiogénèse, la pression sanguine, la formation osseuse, la réponse immunitaire, la fertilité, ou encore l'inflammation. D'après Zhang et *al.* [14], la leptine serait ainsi un mécanisme intégral de signalisation propre à influencer le contrôle physiologique de nombreuses fonctions biologiques.

L'adiponectine est une protéine de 30kDa [15] qui présente une analogie de structure avec le facteur C1q du complément. Contrairement aux autres adipokines et bien que produite par les adipocytes, l'adiponectine présente des taux plasmatiques réduits chez les individus obèses. Cette adipokine est en fait un marqueur et un régulateur de la sensibilité à l'insuline et peut être considérée comme un lien

métabolique entre l'activité du tissu adipeux et l'insulinorésistance. La réduction des taux sanguins d'adiponectine serait également associée à une hyperlipidémie, l'athérosclérose, ou à l'angiogénèse. L'action de la rosiglitazone se traduit par une augmentation du taux d'adiponectine [16] et le rapport leptine/adiponectine serait un index de la variation du risque d'athérosclérose chez les patients atteints d'un diabète de type 2 [17]. Leptine et adiponectine auraient donc des actions ou des valeurs prédictives antinomiques dans la plupart des cas.

La résistine est une adipokine de 12,5 kDa exprimant des potentialités pro-inflammatoires [18]. Chez les rongeurs, la résistine est produite uniquement par les adipocytes, augmente avec l'obésité et provoque une résistance à l'insuline [19]. Chez l'homme, elle serait surtout produite par les macrophages [20]. L'action biologique de la résistine sur la sensibilité à l'insuline est moins établie et controversée, et d'autres études sont nécessaires pour définir les formes circulantes de résistine et leurs fonctions.

Les adipokines sont donc des médiateurs très actifs impliqués dans l'obésité et dans des pathologies associées. La recherche qui a été effectuée a eu pour but d'évaluer leur rôle éventuel comme lien métabolique entre l'obésité et l'arthrose. Elle correspond à une démarche, comme celle d'Apsden et *al.* [21], qui considère l'arthrose comme un désordre systémique lié au métabolisme lipidique (figure 1).

STRATEGIE DE RECHERCHE

Nos investigations ont été effectuées à la fois chez l'homme et chez l'animal [22, 23] et ont permis de :

— mettre en évidence la production intra-articulaire de leptine, d'adiponectine et de résistine en comparant les concentrations d'adipokines mesurées dans les compartiments synoviaux et circulants, et en identifiant les sources potentielles d'adipokines dans l'articulation,
— mettre en évidence le récepteur soluble de la leptine dans le liquide synovial afin de déterminer l'activité biologique potentielle de cette adipokine,
— évaluer l'expression de la leptine dans le cartilage, et établir une relation entre son niveau d'expression et la sévérité des lésions cartilagineuses,
— étudier les liens potentiels entre l'expression de la leptine et celle de facteurs de croissance impliqués dans le maintien de l'homéostasie du cartilage,
— déterminer chez le rat les effets de la leptine sur le métabolisme chondrocytaire.

Cette étude a été réalisée sur des pièces opératoires (cartilage, membrane synoviale, ligament de Hoffa, ostéophytes et ménisques) provenant de l'articulation du genou et prélevées lors d'interventions chirurgicales orthopédiques chez des patients atteints d'arthrose sévère, et ceci après information orale et le consentement écrit de chaque participant. Les patients inclus dans l'étude ont des IMC allant de 22 à

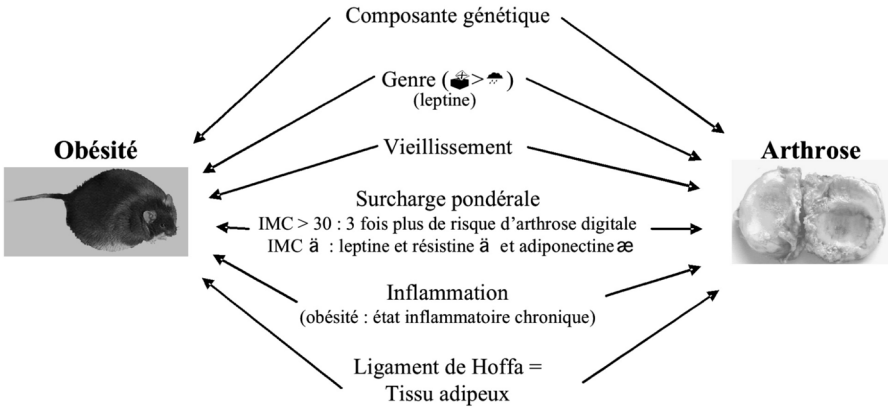


FIG. 1. — Arguments en faveur d'une relation entre l'obésité et l'arthrose.

34 kg/m^2. Des tissus sains sont collectés lors d'opérations de prélèvement multi-organes réalisées dans le cadre d'un accord avec l'Etablissement Français des Greffes.

Les effets de la leptine sur le métabolisme des chondrocytes ont été explorés après une administration intra-articulaire de doses variables de leptine dans le genou de rats Wistar.

CONTRIBUTIONS DES ADIPOKINES DANS L'ARTHROSE

Les investigations concernant le rôle des adipokines dans les pathologies articulaires sont encore relativement restreintes. Elles concernent plus fréquemment l'arthrite rhumatoïde, et, dans les maladies dégénératives, davantage l'os que le cartilage. Les résultats présentés ici sont donc les premiers à établir des relations entre l'obésité et l'arthrose par l'intermédiaire des adipokines, et à apporter une avancée sur leurs effets sur le cartilage, en particulier ceux de la leptine.

Les adipokines dans le liquide synovial

Le liquide synovial est considéré comme un ultrafiltrat modifié du plasma qui répond à deux fonctions majeures : il assure la lubrification des surfaces cartilagineuses et sert aux échanges entre les tissus de l'articulation et le plasma. Il peut constituer aussi un milieu particulier où peuvent agir des facteurs solubles produits dans certaines situations pathologiques et provenant du plasma ou bien des tissus de l'articulation. La leptine qui possède des récepteurs fonctionnels sur les chondrocytes [24], peut ainsi provenir de la circulation générale ou être produite localement par les adipocytes du ligament de Hoffa et les cellules articulaires.

TABLEAU. — Concentrations de leptine et de son récepteur soluble (sOb-R), d'adiponectine et de résistine dans le sérum et le liquide synovial (LS) de patients atteints d'arthrose.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± SEM. Les comparaisons entre les groupes homme et femme ont été réalisées selon le test de Mann-Withney (*) et celles entre les compartiments synoviaux et circulants d'après le test de rang de Wilcoxon (#). Les coefficients de corrélation ® ont été établis d'après le test de corrélation de Spearman. Le seuil de significativité est fixé à 5 %.

	Femme (n=14)			Homme (n=11)		
	Sérum	LS	r	Sérum	LS	r
Leptine (ng/ml)	14,39 (2,71)	17,57 (2,75) #	0,789 (*P*=0,0044)	8,56 (2,66)*	9,73 (2,87)*	0,936 (*P*=0,0031)
Adiponectine (µg/ml)	11,04 (1,62)	1,59 (0,25) #	0,559 (*P*=0,0437)	8,68 (1,44)	2,23 (0,60)#	0,924 (*P*=0,0056)
Résistine (ng/ml)	10,09 (0,98)	5,51 (1,45) #	-0,077 (NS)	14,01 (1,69)	3,67 (0,59)#	0,816 (*P*=0,0099)
sOb-R (ng/ml)	17,38 (3,79)	7,81 (1,11) #	0,483 (NS)	14,47 (4,43)	4,34 (1,27)#	0,750 (*P*=0,0339)

Les concentrations de leptine et de son récepteur soluble (sOb-R), d'adiponectine et de résistine ont été mesurées pour des échantillons appariés de sang et de liquide synovial provenant de vingt-cinq patients arthrosiques, pour permettre de comparer les taux sanguins et synoviaux chez un même patient. Les résultats mettent en évidence la présence de leptine, d'adiponectine et de résistine dans l'articulation de patients atteints d'arthrose (tableau). Comme il est observé dans le plasma, les taux synoviaux de leptine sont corrélés à l'IMC des patients (r=0,572 avec P<0,01) [23]. Les résultats montrent surtout que les différentes adipokines ont entre elles des profils de distribution très différents entre les compartiments circulant et articulaire. Les taux sériques de résistine et d'adiponectine sont supérieurs aux taux synoviaux. A l'inverse, les taux sériques de leptine sont à peine inférieurs (hommes) ou très inférieurs (femmes) aux taux synoviaux. La cavité articulaire des patients atteints d'arthrose présente donc un profil particulier par rapport au compartiment circulant, avec un niveau de leptine élevé et un faible taux d'adiponectine. Le récepteur soluble est également détecté dans le liquide synovial avec un comportement opposé à celui de la leptine : les taux de sOb-R sont supérieurs dans le compartiment circulant à ceux détectés dans la cavité articulaire (tableau). De nombreux travaux indiquent que le récepteur soluble à la leptine détermine l'activité biologique de cette adipokine [25]. Ainsi, les concentrations de leptine rapportées à celles de sOb-R permettent de déterminer la fraction libre, et par conséquent, la fraction biologiquement active de leptine. La présence d'une forte teneur de leptine dans le liquide synovial et à l'inverse d'un faible taux de sOb-R conduit à une fraction libre de leptine très élevée dans la cavité articulaire des patients atteints d'arthrose, et ceci de façon très marquée chez les femmes.

Production d'adipokines par les tissus articulaires

Afin de déterminer si les adipokines présentes dans le liquide synovial proviennent d'une production intra-articulaire, les concentrations d'adipokines ont été déterminées par une méthode ELISA dans les surnageants de culture de différents tissus prélevés chez douze patients atteints d'arthrose. Les structures articulaires produisent spontanément de la leptine et de l'adiponectine, la résistine n'ayant pas été détectée avec la technique utilisée [22]. La membrane synoviale et le ligament adipeux de Hoffa constituent des sources majeures d'adipokines dans l'articulation (figure 2). On constate que l'os, dans les conditions choisies, sécrète peu d'adiponectine mais de manière relativement équilibrée par rapport à la leptine (index leptine/adiponectine x100), alors que cet index est en faveur de la leptine dans le cas de la membrane synoviale et surtout des ostéophytes (figure 2c). Ces derniers présentent donc un index de production très élevé en leptine comparé aux autres tissus, le ligament graisseux de Hoffa ayant un index équilibré pour les deux adipokines.

Expression de la leptine dans le cartilage de patients atteints d'arthrose

L'étude de l'expression de la leptine dans le cartilage a été réalisée à partir des tissus provenant de onze patients atteints d'arthrose (huit femmes et trois hommes) [23]. La détection de la leptine est faite par immunohistochimie sur des échantillons présentant des lésions de sévérité variable définies d'après une étude histologique.

Dans le cartilage sain, l'expression de la leptine est très faible et ne se situe que dans la couche moyenne. Sa distribution dans les différentes couches cartilagineuses est modifiée dans le cartilage pathologique et son expression augmente avec la sévérité des lésions. La protéine est ainsi fortement exprimée dans les couches superficielles et moyennes des tissus arthrosiques et est détectée dans les zones du cartilage endommagé (déplétion de la matrice, fibrillations et chondrocytes regroupés en clusters). De façon intéressante et en accord avec la forte production de leptine mise en évidence pour les ostéophytes, la leptine est fortement exprimée dans ces structures ostéo-cartilagineuses.

A la différence du cartilage normal, le TGFβ et l'IGF-1 sont décelés dans le cartilage arthrosique avec une topographie et une intensité paralléles à celles de la leptine. Ainsi, les chondrocytes présents dans les zones peu lésées expriment peu la leptine et synthétisent de faibles quantités de facteurs de croissance. En revanche, dans les régions les plus sévèrement atteintes, les cellules expriment fortement ces protéines. Des résultats analogues sont observés avec les ostéophytes : les cellules positives pour le marquage à la leptine expriment également le TGFβ, mais pas l'IGF-1.

Il existe donc chez les patients atteints d'arthrose une relation entre l'expression de la leptine et la sévérité de l'atteinte cartilagineuse qui se manifeste à la fois dans les zones d'érosion et dans les zones de prolifération (ostéophytes), cette relation étant également associée aux facteurs de croissance.

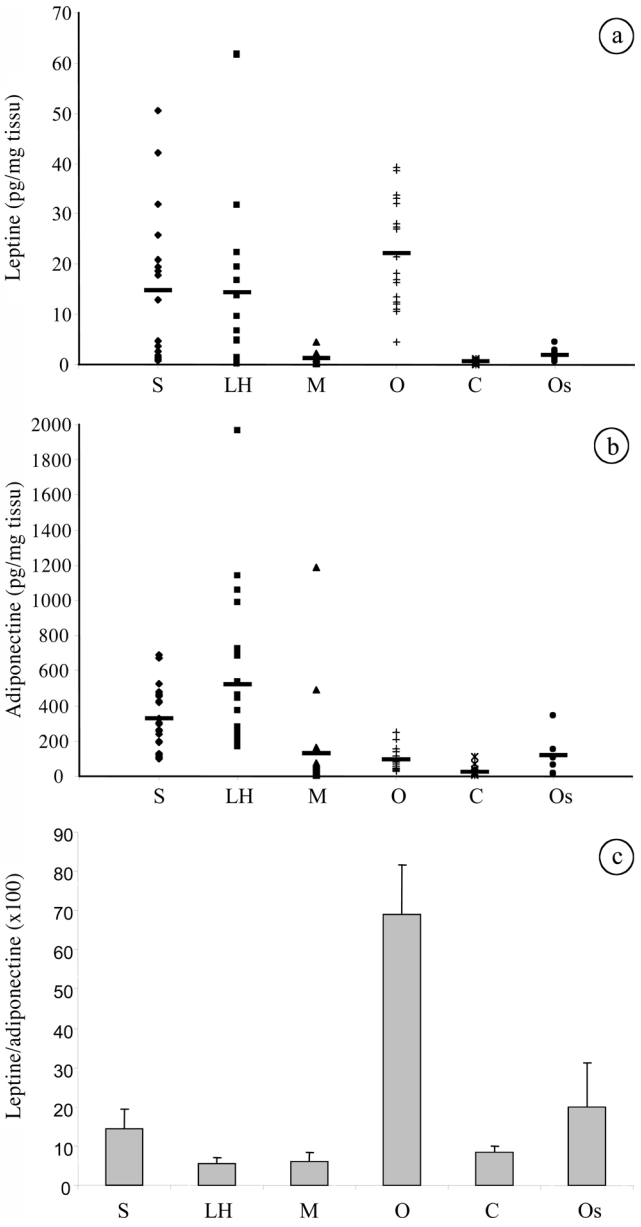


FIG. 2. — Quantité de leptine (a) et d'adiponectine (b), et rapport molaire leptine/adiponectine (c) libérées par les différents tissus de l'articulation prélevés chez des patients atteints d'arthrose (n=12) (membrane synoviale, S ; ligament de Hoffa, LH ; ménisque, M ; ostéophytes, O ; cartilage, C ; os, Os).

Les valeurs médianes sont indiquées (¯).

Effets de la leptine sur les chondrocytes

L'expression d'un récepteur fonctionnel sur les chondrocytes humains [24] suggère que la leptine peut exercer des effets biologiques périphériques au niveau de l'articulation. Une étude expérimentale réalisée chez le rat a permis de mettre en évidence les propriétés stimulantes de la leptine sur la synthèse des constituants de la matrice cartilagineuse. En effet, l'injection intra-articulaire de leptine augmente fortement la synthèse des protéoglycanes, avec une variation d'intensité selon la dose utilisée et le site considéré. Ainsi, le plateau interne semble mieux répondre aux faibles doses de leptine alors que les modifications d'anabolisme dans le plateau externe apparaissent les plus importantes pour des fortes doses de leptine. De manière intéressante, cette augmentation de la synthèse des protéoglycanes s'accompagne d'un induction de l'expression des facteurs de croissance (TGFβ et IGF-1) tant au niveau des ARNm que des protéines. La leptine est également capable d'induire sa propre synthèse en agissant sur Ob-Rb mis en évidence dans le cartilage de rat [23].

DISCUSSION

Avec le vieillissement important de la population, l'obésité s'est avérée être une des causes majeures de l'arthrose et c'est la raison pour laquelle des recherches ont été entreprises pour mieux connaître les liens entre ces deux pathologies. L'obésité comporte une augmentation plus ou moins importante du tissu adipeux qui peut se traduire notamment par une sécrétion d'adipokines modifiée quantitativement et qualitativement (rapport leptine/adiponectine par exemple).

L'étude chez des patients atteints d'arthrose de la répartition des adipokines entre les compartiments systémique et articulaire montre que l'articulation est un espace privilégié où la leptine, l'adiponectine et la résistine, subissent individuellement des régulations particulières pour jouer un rôle d'effecteurs potentiels de l'atteinte cartilagineuse [22, 26, 27]. Au site articulaire, cette régulation se traduit, par rapport au plasma, par une augmentation du taux et de l'activité potentielle de la leptine, et par une diminution des taux d'adiponectine et de résistine. Ainsi, les taux circulants de leptine, d'adiponectine et de résistine ne sont pas le reflet de la situation observée dans l'articulation de patients atteints d'arthrose. La forte teneur en leptine dans la cavité articulaire peut s'expliquer par une production locale importante en particulier par la membrane synoviale, le ligament adipeux de Hoffa et les ostéophytes. La leptine étant capable d'induire sa propre synthèse dans le cartilage [23], la leptine circulante pourrait aussi accroître la production locale de leptine, et ce taux élevé de leptine dans l'articulation pourrait être à l'origine de la forte expression de cette adipokine observée dans le cartilage de patients atteints d'arthrose.

Parmi les adipokines étudiées, la leptine semble être un élément clé impliqué dans la physiopathologie de l'arthrose : la fraction biologiquement active présente dans

l'articulation est très largement supérieure à celle mesurée dans le compartiment circulant, et les femmes ont des taux de leptine libre plus importants que ceux des hommes. La présence d'une forte teneur de leptine biologiquement active au sein de l'articulation chez les femmes pourrait expliquer pourquoi le sexe féminin et l'obésité sont deux facteurs de risque pour la pathologie arthrosique et conforte l'hypothèse d'un rôle important de cette adipokine dans la régulation de l'homéostasie du cartilage.

L'expression de la leptine dans les zones les plus endommagées du cartilage, c'est-à-dire dans des régions où les processus de synthèse et de dégradation semblent exacerbés, laisse supposer un rôle effecteur double de la leptine dans les chondrocytes. Les propriétés inductrices de la leptine sur l'expression de facteurs de croissance est sans doute à l'origine de l'augmentation de la synthèse des protéoglycanes observée chez le rat, mais aussi de la formation des structures ostéophytiques chez l'homme. Il peut également expliquer l'effet stimulant de la leptine sur la prolifération cellulaire et la production d'éléments matriciels (protéoglycanes et collagène de type 2) par des chondrocytes humains en culture [24]. Il est à noter que la réponse des chondrocytes humains est observée *in vitro* pour des concentrations en leptine semblables à celles mesurées dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrose. De manière intéressante, la diminution de la stimulation des processus de prolifération et de synthèse aux plus fortes concentrations de leptine [24] pourrait être à l'origine de la baisse de l'anabolisme obervée au cours de l'arthrose chez les individus obèses qui présentent de forts taux de leptine au sein de leur cavité articulaire. Les potentialités cataboliques de la leptine pourraient être reliées à des coopérations avec des cytokines pro-inflammatoires. La leptine pourrait en effet contribuer à la dégénérescence du cartilage dans la mesure où son association avec l'interleukine-1, une cytokine retrouvée dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrose, conduit à une production accrue de monoxyde d'azote ou NO qui provoque une diminution de l'anabolisme et une augmentation de la dégradation du cartilage [28].

Ces résultats préliminaires montrent clairement les liens qui relient obésité, adipokines, arthrose et perte de l'homéostasie du cartilage. Ils posent cependant de nombreuses autres questions, en particulier sur la contribution de plusieurs autres mécanismes physiopathologiques en relation avec la leptine, sur le rôle éventuel d'autres adipokines et aussi sur l'action de la leptine vis à vis de tissus cibles autres que le cartilage.

La leptine est considérée, à l'inverse de l'adiponectine, comme une adipokine proinflammatoire [29] inductible par l'IL-1 et capable d'induire la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires (IL-1, TNFα, IL-1Ra,...). Ces propriétés, associées aux contributions des différentes cellules de la membrane synoviale, permettent d'envisager un rôle exacerbé de la leptine au cours des poussées inflammatoires. Cette coopération peut-elle inverser les potentialités anabolisantes de la leptine et quels sont les médiateurs impliqués ?

La leptine agit au niveau du tissu osseux par des mécanismes centraux et périphériques qui peuvent s'opposer [30]. Cependant, la résistance à la leptine au niveau central chez les individus obèses laisse supposer que cette adipokine exerce surtout un effet central inhibiteur de la formation osseuse, et des effets périphériques stimulants pouvant expliquer la prévention de l'ostéoporose par l'obésité. Cette action périphérique impliquerait nettement la leptine dans les modifications du tissu osseux observées dans l'arthrose et pourrait s'ajouter à la participation de l'adiponectine [31]. L'action des adipokines sur les ostéoblastes doit-elle devenir une cible prioritaire ?

En modifiant l'expression de gènes cibles, la leptine pourrait, selon les conditions physiologiques de l'articulation (hypoxie relative), ou associée à des dérèglements métaboliques souvent rencontrés dans l'obésité (résistance à l'insuline), moduler l'expression de gènes liés à l'énergétique cellulaire ou à l'état de différenciation cellulaire [32, 33]. Peut-on expliquer ainsi certaines modifications tissulaires du cartilage arthrosique et la perte des qualités biomécaniques originelles ?

La leptine, présente en grande quantité au sein de l'articulation, semble avoir un rôle clé dans la pathologie arthrosique. Cependant, la baisse de l'adiponectine qui l'accompagne peut également avoir des effets sur le métabolisme chondrocytaire. La modification du rapport leptine/adiponectine pourrait ainsi avoir une plus grande conséquence physiopathologique que la seule augmentation de la leptine, et sa détermination, une plus grande valeur prévisionnelle du risque d'arthrose.

La découverte fréquente de nouvelles adipokines (visfatin, RBP4, ou omentine pour les plus récentes) nécessite un suivi permanent des données physiopathologiques les concernant [34, 35]. Dans ce contexte, peut-on se demander si le tissu adipeux de Hoffa produit une adipokine particulière dans l'articulation des individus obèses ?

Enfin, l'action des adipokines sur les chondrocytes comme cible privilégiée de l'arthrose ne doit pas faire négliger le rôle éventuel des autres tissus de l'articulation. Le tissu osseux, qui comporte des récepteurs fonctionnels à la leptine ou à l'adiponectine et qui exprime et sécrète de la leptine, les adipocytes du ligament de Hoffa dont on connaît mal la sécrétion en adipokines, et les cellules de la membrane synoviale sont autant de cibles qui méritent d'être mieux évaluées.

CONCLUSION

Les résultats obtenus confirment l'hypothèse présentant l'arthrose comme une maladie métabolique systémique liée à des anomalies lipidiques entraînant localement un dysfonctionnement articulaire. Cette atteinte progressive du cartilage articulaire serait due à l'action locale des adipokines, notamment à la leptine, et liée à une distribution différente des adipokines entre les compartiments articulaire et circulant. Les adipokines seraient donc bien des liens physiopathologiques entre l'obésité et l'arthrose. L'expression de la leptine, prépondérante dans le cartilage

arthrosique, qui augmente avec la sévérité des lésions cartilagineuses, et la présence de fortes quantités de leptine biologiquement active dans la cavité articulaire chez les femmes confirment bien cette proposition.

Cette relation n'est pas seulement théorique, mais offre des perspectives importantes aux plans biologique et thérapeutique. Il serait particulièrement important de mieux connaître le profil « adipokinique » de l'arthrose et de savoir s'il se distingue de ceux des autres maladies métaboliques (diabète de type 2, ...), pour permettre d'évaluer précocement l'importance du risque et l'intérêt réel des thérapeutiques proposées. La valeur de produits susceptibles de moduler les adipokines ou leur profil, comme les agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes, ou comme certains antagonistes de cannabinoïdes, et d'autres encore comme les statines pourrait être ainsi mieux appréciée cliniquement ou expérimentalement. Enfin l'importance des conséquences à long terme de l'obésité en matière d'arthrose souligne l'intérêt évident de la prévention le plus tôt possible, par l'activité physique accrue et régulière, l'hygiène alimentaire, sans négliger également l'éducation des jeunes et des adultes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Sarzi-Puttini P., Cimmino M.A., Scarpa R., Caporali R., Parazzini F. *et al.* — Osteoarthritis : an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2005, *35 (1 Suppl 1)*, 1-10.

[2] Wieland H.A., Michaelis M., Kirschbaum B.J., Rudolphi K.A. — Osteoarthritis : An Untreatable Disease ? *Nat. Rev. Drug. Discov.,* 2005, *4*, 331-344.

[3] Eaton C.B. — Obesity as a risk factor for osteoarthritis : mechanical versus metabolic. *Med. Health. RI.*, 2004, *87*, 201-204.

[4] Cicuttini F.M., Baker J.R., Spector T.D. — The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women : a twin study. *J. Rheumatol.*, 1996, *23*, 1221-1226.

[5] Toda Y., Toda C., Takemura S., Wada T., Morimoto T. *et al.* — Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J. Rheumatol.*, 1998, *25*, 2181-2186.

[6] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L. *et al.* — Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, *372*, 425-432.

[7] Kershaw E.E., Flier J.S. — Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, *89*, 2548-2556.

[8] Trayhurn P., Wood I.S. — Adipokines : inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2004, *92*, 347-355.

[9] Lark M., Blake S. — Development of novel therapeutics to treat joint diseases — what can be learned from other disease areas ? *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2004, *4*, 273-275.

[10] Harris E.D. — The bone and joint decade : a catalyst for progress. *Arthritis Rheum.*, 2001, *44*, 1969-1970.

[11] Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L. *et al.* — Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, *112*, 1796-1808.

[12] Kissebah A.H., Krakower G.R. — Regional adiposity and morbidity. *Physiol. Rev.*, 1994, *74*, 761-811.

[13] Klein J., Perwitz N., Kraus D., Fasshauer M. — Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 2006, *17*, 26-32.

[14] Zhang F., Chen Y., Heiman M., Dimarchi R. — Leptin : structure, function and biology. *Vitam. Horm.*, 2005, *71*, 345-372.

[15] Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y. *et al.* — cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcrit 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, *221*, 286-289.

[16] Tan G.D., Debard C., Funahashi T., Humphreys S.M., Matsuzawa Y. *et al.* — Changes in adiponectin receptor expression in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic patients during rosiglitazone therapy. *Diabetologia*, 2005, *48*, 1585-1589.

[17] Kotani K., Sakane N., Saiga K., Kurozawa Y. — Leptin : adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes : relationship of the index to carotid intima-media thickness. *Diabetologia*, 2005, *48*, 2684-2686.

[18] Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A. — Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.*, 2005, *174*, 5789-5795.

[19] Steppan C., Bailey S., Bhat S., Brown E., Banerjee R. *et al.* — The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, *409*, 307-312.

[20] Lehrke M., Reilly M., Millington S., Iqbal N., Rader D. *et al.* — An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos. Med.*, 2004, *1*, 161-168.

[21] Apsden R., Scheven B.A., Hutchison J. — Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*, 2001, *357*, 1118-1120.

[22] Presle N., Pottie P., Dumond H., Guillaume M., Lapicque F. *et al.* — Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, *14*, 690-695.

[23] Dumond H., Presle N., Terlain B., Mainard D., Loeuille D. *et al.* — Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, *48*, 3118-3129.

[24] Figenschau Y., Knutsen G., Shahazeydi S., Johansen O., Sveinbjornsson B. — Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, *287*, 190-197.

[25] Huang L., Wang Z., Li C. — Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 6343-6349.

[26] Schaffler A., Ehling A., Neumann E., Herfarth H., Tarner I. *et al.* — Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA*, 2003, *290*, 1709-1710.

[27] Lajeunesse D., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. — Osteoarthritis : a metabolic disease induced by local abnormal leptin activity ? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2005, *7*, 79-81.

[28] Otero M., Lago R., Lago F., Reino J.J., Gualillo O. — Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes : synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, *7*, R581-R591.

[29] Otero M., Lago R., Gomez R., Lago F., Gomez-Reino J.J. *et al.* — Leptin : a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine. *Drug News. Perspect.*, 2006, *19*, 21-26.

[30] Thomas T. — The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2004, *4*, 295-300.

[31] Oshima K., Nampei A., Matsuda M., Iwaki M., Fukuhara A., *et al.* — Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, *331*, 520-526.

[32] Meissner U., Ostreicher I., Allabauer I., Rascher W., Dotsch J. — Synergistic effects of hypoxia and insulin are regulated by different transcriptional elements of the human leptin promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 2003, *303*, 707-712.

[33] Schipani E. — Hypoxia and HIF-1a in chondrogenesis. *Semin. Cell. Dev. Biol*., 2005, *16*, 539-546.

[34] Tamori Y., Sakane H., Kasuga M. — RBP4, an unexpected adipokine. *Nat. Med*., 2006, *12*, 30-31.

[35] Schaffler A., Neumeier M., Herfarth H., Furst A., Scholmerich J. *et al*. — Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochem. Biophys. Acta*. 2005, *1732*, 96-102.

DISCUSSION

M. Christian NEZELOF

Les pressions mécaniques ne sont pas les seules dans le déterminisme du développement du tissu cartilagineux, puisque le tissu cartilagineux se développe chez l'embryon, le fœtus, le squelette des poissons primitifs (raie, esturgeon) et dans le tissu de certaines pseudarthroses. Le contenu du liquide synovial est-il le reflet (fidèle ou non) de l'équilibre protéique et enzymatique du tissu cartilagineux ?

Oui on peut suivre par l'examen du liquide synovial l'activité de certaines enzymes du cartilage.

M. Claude JAFFIOL

Avez-vous observé une corrélation entre le taux de leptine et les composants du syndrome métabolique ? Pensez-vous que les faits que vous avez rapportés (excès de leptine dans le cartilage artrosique) soient suffisants pour autoriser d'impliquer la leptine dans la pathogénie arthrosique ?

Nous sommes très intéressés par les dérèglements relatifs au syndrome métabolique. A cet effet, nous voulons mieux évaluer les profils biologiques des patients arthrosiques, en particulier ceux qui concernent les adipokines, pour les comparer à ceux qui sont observés dans le syndrome métabolique et le diabète de type 2. Concernant les corrélations entre leptine et composants du syndrome métabolique, nous avons seulement établi, chez des patients arthrosiques, les différences de comportement entre la leptine, d'une part, la résistine et l'adiponectine d'autre part, dans leur répartition entre les compartiments articulaires et circulants. Concernant l'implication directe de la leptine dans la pathogénie arthrosique, nous devons poursuivre nos recherches pour mieux comprendre le rôle physiopathologique de la leptine sur le cartilage. Il convient cependant de noter qu'il existe une relation évidente entre leptine et ostéophytes, et que l'injection intra-articulaire de leptine à des rats provoque un effet pro-anabolique très net sur les chondrocytes.

M. Jean-Paul GIROUD

Quel est le rôle des nouvelles adipokines ? Quels sont les médicaments qui pourraient moduler les adipokines ?

De nombreuses publications décrivent chaque année de nouvelles adipokines. Ainsi, après la découverte de la visfatine, d'autres adipokines ont été découvertes, comme l'omentine et la vaspine, qui semblent favoriser l'action de l'insuline. La vaspine exerce cette action favorable chez le rat obèse OLETF de façon transitoire, diminuant au cours du vieillissement. Une évolution de ce type pourrait-elle se produire chez les adipocytes articulaires et se traduire alors par une diminution de l'utilisation du glucose par les chondrocytes et une diminution de leur activité de biosynthèse au fur et à mesure du vieillissement ? Concernant les médicaments qui pourraient moduler les adipokines, j'ai signalé dans l'exposé plusieurs substances capables d'y parvenir, comme les agonistes PPAR, les antagonistes des récepteurs CB1 des cannabinoïdes, mais il en existe d'autres. J'ai évoqué aussi d'autres approches, non médicamenteuses, favorables, comme une activité physique accrue et un régime alimentaire adapté pour mieux contrôler la masse pondérale précocement et de façon permanente.

M. Roger BOULU

Qu'en est-il de l'interférence avec les cannabinoïdes ?

Les antagonistes des récepteurs CB1 des cannabinoïdes, en diminuant la prise alimentaire et en favorisant la perte de poids, devraient s'avérer bénéfiques dans la prévention du risque d'arthrose et même peut-être pour son traitement. En outre, des études récentes publiées sur le produit SR141716 (FASEB 2005) , montrent que ce produit est capable de reverser le phénotype obèse des adipocytes et de rétablir ses caractéristiques macroscopiques et génomiques ; il réduirait en outre le niveau d'inflammation lié à l'obésité.

M. André-Laurent PARODI

La sélection animale —aussi bien dans certaines espèces de production (porcs, bovins) que de compagnie (chien) — fait apparaître dans des lignées animales à croissance rapide des lésions précoces et étendues des cartilages articulaires. Ces lésions d'ostéochondrose, aussi bien des membres que du rachis, se caractérisent par une apoptose des chondrocytes profonds, conduisant à une délamination du cartilage articulaire et à une évolution vers l'arthrose. Ces animaux, jeunes, ne sont pas gras. En dehors de la leptine ou d'autres facteurs associés à l'adipocyte, pourrait-on envisager certaines voies pathogéniques, associées à la croissance rapide et qui pourraient expliquer la fréquence de ces chondrodystrophies ?

Cette suggestion pourrait s'avérer intéressante, car il n'existe pas de modèles expérimentaux d'arthrose totalement satisfaisants.

M. Jean-Pierre NICOLAS

Quels arguments vous ont conduits à suspecter un lien entre leptine et arthrose autre que par une action mécanique ?

Cette association entre leptine et arthrose est la résultante de nombreuses lectures et réflexions concernant les liens possibles entre l'obésité et l'arthrose. Les contributions mécaniques ne pouvant tout expliquer, en particulier l'arthrose des mains et l'atteinte plus importante des femmes, nos investigations ont été orientées, plus particulièrement, vers le tissu adipeux accompagnant l'obésité (adipocytes, adipokines, leptine). De plus, ce choix a été favorisé par la mise en évidence du rôle sécrétoire important des adipocytes et des propriétés de « type cytokine » de certaines adipokines.

M. Jean CIVATTE

Les adipocytes des lipomes secrètent-elles les mêmes produits que les adipocytes de l'obésité ? Si oui, y a-t-il des rapports entre les arthroses et les lipomatoses, surtout diffuses (par exemple l'adénolipomatose de Launois-Bensaude) ?

Nous n'avons pas étudié les rapports éventuels entre arthroses et lipomatoses. L'étude des sécrétions des adipocytes articulaires est à peine ébauchée et celle des adipocytes des différents tissus adipeux, augmentés dans l'obésité, est encore sans doute incomplète.

M. Jean DUBOUSSET

Avez-vous étudié ou pensez vous utile d'étudier la leptine dans les épiphysiolyses fémorales supérieures qui s'accompagnent souvent d'obésité et qui parfois lèsent aussi bien le cartilage de croissance que le cartilage articulaire ?

C'est sans doute une possibilité intéressante, mais qui n'est pas prioritaire dans notre démarche actuellement, car nous avons de nombreuses autres pistes à explorer.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1439-1457, séance du 24 octobre 2006

Utilisation du greffon cartilagineux (ou ostéocartilagineux) costal en reconstruction articulaire

MOTS CLÉS : AUTOGREFFE. CARTILAGE ARTICULAIRE/TRANSPLANTATION. CHONDROCYTE/TRANSPLANTATION. ARTHROSE/CHIRURGIE. POUCE/CHIRURGIE. ARTICULATION DU POIGNET/CHIRURGIE.

Articular reconstructions by a costochondral grafting (or osteochondral costal grafting)

KEY-WORDS (Index Medicus) : TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS. CARTILAGE, ARTICULAR/TRANSPLANTATION. CHONDROCYTES/TRANSPLANTATION. OSTÉOARTHRITIS/SURGERY. THUM/SURGERY.WRIST JOINT/SURGERY.

Yves TROPET*, Daniel LEPAGE*, David GALLINET*,
Laurent OBERT*, Patrick GARBUIO*, Philippe VICHARD**

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent une technique originale de greffe cartilagineuse costale dans le traitement de la rhizarthrose, de l'arthrose radio-scaphoïdienne, des cals vicieux articulaires du radius distal, et dans les pertes de substance traumatiques partielles des articulations métacarpo-phalangiennes des doigts longs. Quelle que soit l'indication chirurgicale, la technique de prélèvement du greffon costal est la même : par une incision horizontale de 5 cm, la neuvième côte est exposée à sa jonction ostéo-cartilagineuse. Lorsque le greffon est uniquement cartilagineux, il est prélevé au bistouri à lame 23. Si une greffe ostéochondrale est nécessaire, la partie osseuse de la côte est détachée à la scie oscillante. Dans les deux cas, le prélèvement est effectué sans interrompre la continuité costale. Depuis 1992, cent seize patients ont bénéficié de la cure d'une rhizarthrose par trapézectomie partielle et greffe cartilagineuse costale d'interposition. Cent patients ont été revus avec un recul moyen de cinq, six ans. Par rapport aux trapézectomies simples avec ou sans interposition et ligamentoplastie (qui apportent également indolence et conservent la mobilité), les résultats de cette technique sur la force globale de la main (Grasp) sont supérieurs en raison d'une meilleure stabilisation de la colonne du pouce. Dans l'arthrose radio-scaphoïdienne compliquant une pseudarthrose du scaphoïde ou une disjonction scapho-lunaire chronique,

* Service de Chirurgie Orthopédique, Traumatologique et Plastique, CHU, Hôpital Jean Minjoz, Boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex.
** Membre de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur Yves TROPET.
Article reçu et accepté le 9 octobre 2006.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1439-1457, séance du 24 octobre 2006

les techniques classiques sont représentées par l'arthrodèse partielle du carpe ou la résection de la première rangée du carpe. Dans cette indication, dix-huit patients ont bénéficié d'une greffe ostéo-cartilagineuse costale après résection des deux tiers proximaux du scaphoïde. Le recul moyen est de 4,1 ans. Les résultats sont excellents et bons dans quinze cas, moyens dans deux cas, mauvais dans un cas (luxation du greffon). Quatre patients présentant un cal vicieux articulaire du radius distal post—traumatique ont bénéficié d'une greffe ostéo-cartilagineuse pour reconstruire la surface articulaire du radius, évitant une arthrodèse partielle ou totale du poignet. Dans quatre cas de perte de substance traumatique articulaire des doigts longs, une greffe ostéo-cartilagineuse a permis de reconstruire la surface articulaire, évitant le recours à un implant articulaire en silicone. Les auteurs font une revue de la littérature concernant l'utilisation du cartilage costal en chirurgie réparatrice faciale et des membres, son devenir à long terme. Dans l'expérience des auteurs, les examens IRM et les biopsies montrent un cartilage viable, mais présentant des remaniements à type de revascularisation, de transformation fibreuse et métaplasie osseuse.

SUMMARY

We describe a novel technique of costochondral autografting for the treatment of trapezio-metacarpal arthritis, radioscaphoid osteoarthritis, malunion of the distal end of the radius, and osteoarticular loss of the MP joints of long fingers. The costal graft harvest technique is always the same. A 5-cm horizontal incision is made over the 9th rib, and the rib is exposed at the osteocartilaginous junction. Cartilaginous grafts are harvested with a scalpel, and osteocartilaginous grafts with a saw. Since 1992, 116 patients with trapezio-metacarpal arthritis have been treated by partial trapeziectomy and autologous rib cartilage grafting. One hundred patients were reviewed with an average follow-up of 5.6 years. The results were better than those of trapeziectomy with tendon interposition or ligamentous reconstruction, owing to good stability of the thumb ray height. For the treatment of radioscaphoid osteoarthritis following scaphoid non union or chronic scapholunate instability, partial carpal arthrodesis and resection of the first row are the classical techniques. As an alternative to these procedures, 18 patients were treated by resection of the proximal portion of the scaphoid and insertion of an osteochondral costal autograft. Mean follow-up is 4.1 years. The results are excellent or good in 15 cases, fair in 2 cases, and poor in 1 case (luxation of the graft). Four patients with articular malunion of the distal radius received an osteocartilaginous costal graft to reconstruct the articular surface of the radius while avoiding partial or total arthrodesis of the wrist. Four patients with segmental osteoarticular loss of the long fingers were treated with the same technique, thereby avoiding silicone arthroplasty. We review the literature on cartilaginous rib grafts in maxillofacial and orthopaedic surgery. In our experience, MRI and biopsy show viable cartilage but also histologic changes such as revascularization, fibrous transformation and bone metaplasia.

Les lésions cartilagineuses d'origine dégénérative ou traumatologique de l'appareil moteur bénéficient classiquement d'un traitement chirurgical par arthroplastie ou arthrodèse. Nous utilisons, dans le Service de Chirurgie Orthopédique, Traumatologique et Plastique du CHU de Besançon, depuis 1992, un procédé original consistant à remplacer le cartilage lésé par un greffon costal cartilagineux ou ostéocartilagineux. Cette technique est utilisée en routine pour le traitement chirurgical de la rhizarthrose et l'arthrose radio-scaphoïdienne débutante. Elle a été

également proposée plus récemment dans quelques cas de reconstruction articulaire pour corriger des cals vicieux articulaires de l'extrémité inférieure du radius mais aussi dans des pertes de substance articulaire des chaînes digitales.

RHIZARTHROSE ET AUTOGREFFE CHONDROCOSTALE

L'arthrose trapézo-métacarpienne est avec l'arthrose des articulations interphalangiennes distales une des plus fréquentes de la main. Elle fut dénommée rhizarthrose par Forestier en 1937 [1]. Au stade d'arthrose avancée, le traitement chirurgical s'avère justifié pour en limiter le retentissement fonctionnel et douloureux. Cet objectif semble atteint pour bon nombre de techniques actuellement proposées. La trapézectomie avec ou sans interposition tendineuse ou associée à une ligamentoplastie, intervention la plus connue, nous a déçus car elle ne prévient pas toujours de la diminution de longueur de la colonne du pouce [2]. Il en résulte une instabilité de la pince pollici-digitale ayant pour conséquence une diminution de force de serrage. Dans notre expérience, nous avons renoncé aux implants en silicone de Swanson, en raison de la dégradation à long terme du résultat fonctionnel, nécessitant l'ablation de l'implant [3, 4]. Les prothèses trapézo-métacarpiennes sont pourvoyeuses de descellement à plus ou moins long terme et de 30 % de complications selon les séries [5]. Enfin, l'arthrodèse trapézo-métacarpienne, intervention peu pratiquée entraîne une perte de mobilité [6].

La technique que nous pratiquons depuis 1992 consiste à réaliser une trapézectomie partielle et une interposition d'un greffon cartilagineux costal. Ce " spacer " biologique reconstruit l'articulation en interposant du cartilage et évite le collapsus de la colonne du pouce [7-9].

Technique (fig. 1 A-B-C)

La voie d'abord est dorsale entre les tendons long abducteur et long extenseur du pouce. L'ostéotomie est effectuée à mi-hauteur du trapèze de façon curviligne ; la partie distale du trapèze est excisée en monobloc. Le deuxième temps opératoire consiste à prélever un fragment de l'extrémité antérieure cartilagineuse de la neuvième côte. Celle-ci est exposée par une incision transversale de 4 cm de long. On repère aisément en raison de la différence de couleur la jonction ostéo-chondrale. Une lame malléable est glissée sous la côte pour protéger la plèvre lors de la résection costale effectuée au bistouri à lame 23. Le prélèvement costal de 12 mm de large est de pleine épaisseur mais n'interrompt pas la continuité costale ; il conserve son revêtement périchondral. Le greffon éventuellement remodelé aux dimensions de la cavité de trapézectomie est encastré, la face convexe superficielle de la côte étant appliquée contre la partie restante du trapèze. Une immobilisation par plâtre antébrachio-palmaire prenant la colonne du pouce est mise en place pour vingt-cinq jours.

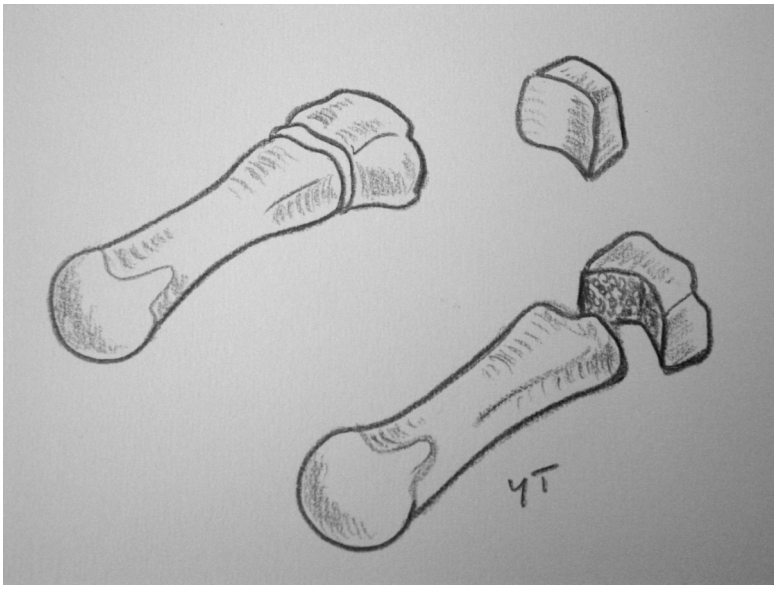


FIG. 1A. — Excision des 2/3 distaux du trapèze.

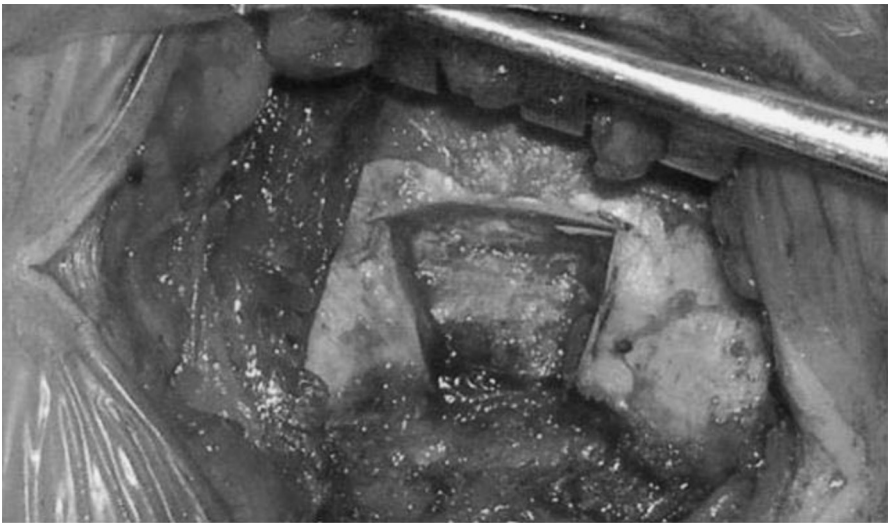


FIG. 1B. — Prélèvement du greffon cartilagineux sur la 9e côte, sans interrompre la continuité costale.

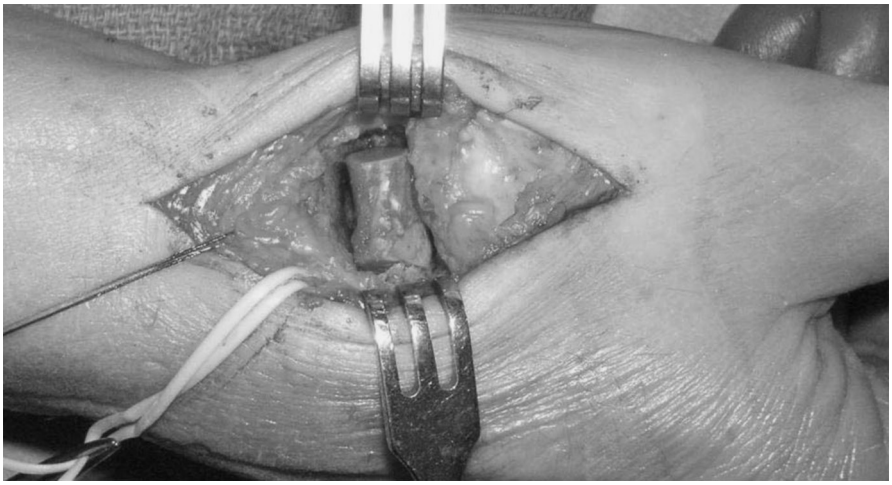


FIG. 1C. — Le greffon chondrocostal est remodelé si nécessaire puis encastré dans la cavité trapézectomie.

Série

Entre 1992 et 2005, 97 patients (84 % de femmes), 116 pouces ont été opérés et revus par un évaluateur indépendant. Dans tous les cas l'indication opératoire était des douleurs invalidantes depuis 48 mois en moyenne. Parmi les complications on dénombre une effraction pleurale sans pneumothorax, 5 ablations du greffon en raison d'une luxation et une algodystrophie.

Résultats

100 pouces, 82 patients d'âge moyen 64,6 ans (47-82 ans) ont été revus avec un recul moyen de 5, 6 ans. Une indolence totale était notée dans 84 % des cas. Concernant la mobilité de la colonne du pouce, l'abduction était de 70° en moyenne, l'antépulsion de 97,8° et le test d'opposition selon Kapandji noté à 9,29. Concernant la force de la main, si la pince pouce-index était peu améliorée, en revanche la force globale de serrage était améliorée de 45,3 % La reprise des activités professionnelles s'est effectuée à 2,9 mois en moyenne. Le recul de la colonne du pouce a été analysé au plan radiologique par la distance entre la base du scaphoïde et la base du 1er métacarpien : la hauteur de la loge trapézienne a diminué de 2,09 mm soit de 12,1 %. La décroissance est surtout visible la 1ère année post-opératoire puis la hauteur de la loge se stabilise avec le temps (fig. 2 A-B).

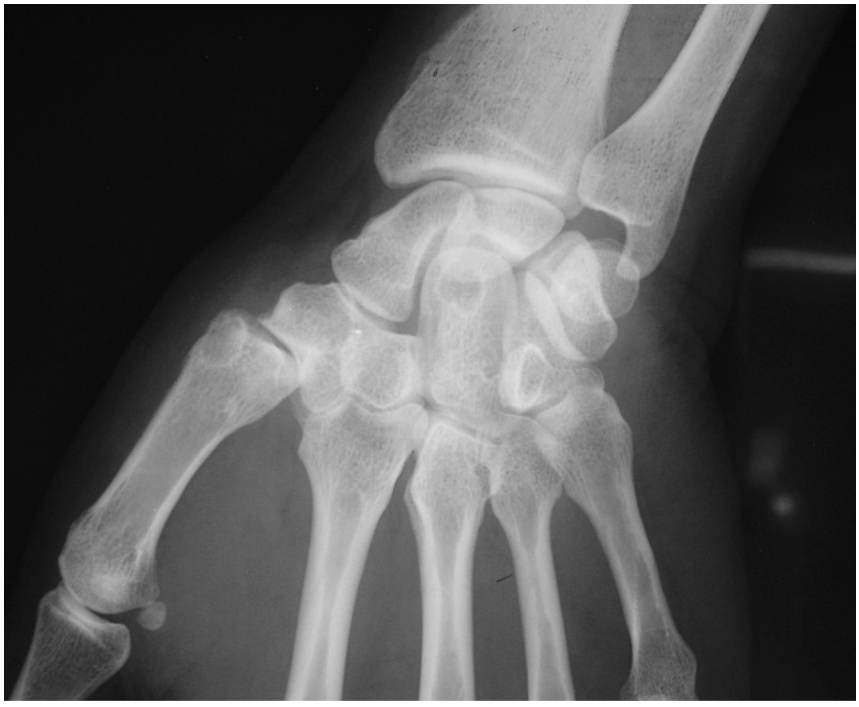


FIG. 2A. — Rhizarthrose droite.

FIG. 2B. — Trapézectomie et greffe chondrocostale. Résultat radiologique à 7 ans : pas de recul du 1er métacarpien.

Des examens IRM ont été pratiqués chez 39 patients : dans tous les cas le greffon était viable. Un hypersignal pouvant évoquer une métaplasie osseuse était noté seize fois au sein du greffon et quatorze fois à sa périphérie. Plusieurs IRM pratiquées dans le temps ne montraient pas d'usure du greffon. Des examens tomodensitométriques ont confirmé ces données, montrant onze fois des ossifications dans le greffon et douze fois à son pourtour.

Neuf biopsies réalisées à distance de l'opération ont montré du cartilage viable, et à des degrés divers, une fragmentation du cartilage, une augmentation du tissu conjonctif, une néovascularisation, des plages de métaplasie osseuse, plus rarement des calcifications.

Au total, 96 % des patients s'estiment très satisfaits ou satisfaits de l'opération ; avec 84 % d'indolence totale, notre série est comparable aux meilleurs résultats de trapézectomie dans la littérature mais avec un recul plus grand. Le gain est plus important concernant la force de serrage.

ARTHROSE RADIO-SCAPHOÏDIENNE ET AUTOGREFFE OSTÉO-CARTILAGINEUSE COSTALE

Les lésions dégénératives du poignet sont souvent des complications de la pseudarthrose du scaphoïde ou des disjonctions scapho-lunaires chroniques. Beaucoup de patients sont vus à ce stade, du fait de la carence du traitement initial. En présence d'une arthrose radio-scaphoïdienne, les techniques classiques sont représentées par la résection arthroplastique de la première rangée du carpe ou l'arthrodèse intercarpienne avec excision du scaphoïde. De nombreuses séries ont été publiées concernant ces techniques, mais leurs résultats fonctionnels ne sont pas toujours satisfaisants concernant la force et la mobilité du poignet. Les résultats sur la douleur sont inconstants [10-13]. D'autres techniques ont été proposées pour remplacer le pôle proximal du scaphoïde : la silicone actuellement abandonnée [14], des tendons, du vitallium. Certains auteurs ont recours à une allogreffe partielle de scaphoïde voire à une résection simple de la base du scaphoïde [15]. Des techniques complémentaires ont été envisagées comme la dénervation du poignet [16]. En cas d'échec de ces différentes techniques, le seul recours est l'arthrodèse radio-carpienne partielle ou totale avec ses conséquences sur la fonction du poignet [17-19].

Face à ces techniques, et encouragés par nos résultats dans la rhizarthrose, nous proposons une technique originale afin de reconstruire cette articulation : la résection partielle proximale du scaphoïde associée à l'interposition d'un " spacer " biologique composé par une greffe osto-cartilagineuse costale [20].

Technique (fig. 3 A-B-C)

Nous utilisons actuellement une voie d'abord latérale dans le prolongement de la tabatière anatomique. L'ostéotomie du scaphoïde est effectuée à la jonction 2/3

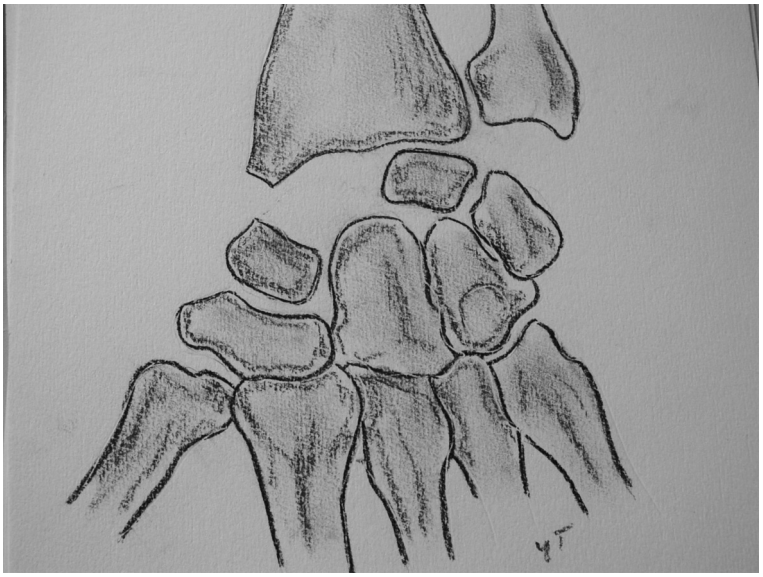


FIG. 3A. — Résection des 2/3 proximaux du scaphoïde.

FIG. 3B. — Prélèvement d'un greffon ostéochondral sur la 9e côte, sans interrompre la continuité costale.

FIG. 3C. — Le greffon ostéo-chondral est encastré après remodelage dan la cavité du scaphoïdectomie.

proximal — 1/3 distal du scaphoïde ; les 2/3 proximaux du scaphoïde sont alors excisés à la pince gouge. Le prélèvement du greffon costal est réalisé de la même façon que pour la rhizarthrose mais il inclut en plus un fragment osseux costal dans la continuité du cartilage sans interrompre la continuité costale. Le greffon remodelé sur son versant cartilagineux est encastré dans la cavité de scaphoïdectomie, la partie cartilagineuse étant au contact de la facette scaphoïdienne du radius ; le greffon ostéo-cartilagineux est ensuite fixé à l'aide d'une ou de deux broches de à la base du scaphoïde. Une immobilisation post-opératoire est mise en place pour deux mois.

Série

Dix-huit patients ont bénéficié de cette technique entre 1994 et 2004. Ces patients présentaient une arthrose radio-scaphoïdienne débutante compliquant une pseudarthrose du scaphoïde dans douze cas une disjonction scaphoïdienne chronique dans cinq cas. L'arthrose paraissait primitive dans un cas. Il s'agissait de seize hommes et deux femmes.

Résultats

Le recul moyen lors de la dernière révision était de 4,3 ans (1 an → 11 ans). Deux complications ont été observées : une algodystrophie et une luxation du greffon nécessitant son excision. Les résultats cliniques selon le score de Green et O'Brien modifié par Sandow étaient les suivants : cinq excellents, dix bons, deux moyens, un échec de la méthode (luxation du greffon). Concernant le résultat subjectif tous les patients étaient satisfaits ou très satisfaits sauf un. Les radiographies montraient une consolidation acquise à trois mois dans les dix-sept cas. Au plus grand recul nous n'avons pas noté d'aggravation de l'arthrose, notamment à l'étage radio-carpien (fig. 4 A-B). Quatre patients avaient bénéficié d'une IRM à treize mois en moyenne de l'intervention qui ne montrait aucun signe de nécrose et une consolidation à l'interface greffon-scaphoïde dans tous les cas. Concernant les activités professionnelles, quatre patients avaient repris le même travail manuel sans limitation et neuf patients avec quelques modifications. Pour deux patients, l'activité manuelle était réduite ; un patient était retraité, un patient en invalidité pour une autre affection.

CALS VICIEUX ARTICULAIRES DU RADIUS (avec arthrose radiocarpienne) ET GREFFE OSTEOCARTILAGINEUSE COSTALE

La fracture articulaire du radius distal résultant d'un traumatisme à haute énergie chez le sujet jeune, s'accompagne souvent d'une impaction des fragments articulaires. La prise en charge en urgence de cette lésion constitue un véritable challenge thérapeutique.

A distance, en cas de cal vicieux articulaire quels sont les traitements classiques actuellement proposés ? Saffar [19] a rapporté les résultats de l'arthrodèse partielle du poignet, radio-lunaire. Cette opération entraîne des douleurs au prix d'une régression non négligeable de la force et de la mobilité du poignet. Nagy [21] fait état de résultats comparables avec l'arthrodèse radio-scapho-lunaire. Cependant l'arthrodèse totale du poignet, radio-carpienne, demeure la solution classique au vu de la littérature dans le traitement des cals vicieux articulaires du radius avec retentissement fonctionnel [18]. Cette option thérapeutique n'est pas sans inconvénients, 80 % des patients étant gênés dans leur vie quotidienne, et le reclassement professionnel peut être problématique en cas de manuel de force. Il nous a donc paru intéressant de recourir à une greffe de cartilage costal dans ce type de lésion.

Technique

Le radius est abordé du côté des lésions par une voie dorsale ou palmaire selon la prédominance des lésions. La zone de destruction articulaire de l'épiphyse radiale est réséquée grâce à la création d'une tranchée épiphyso-métaphysaire. Le prélève-

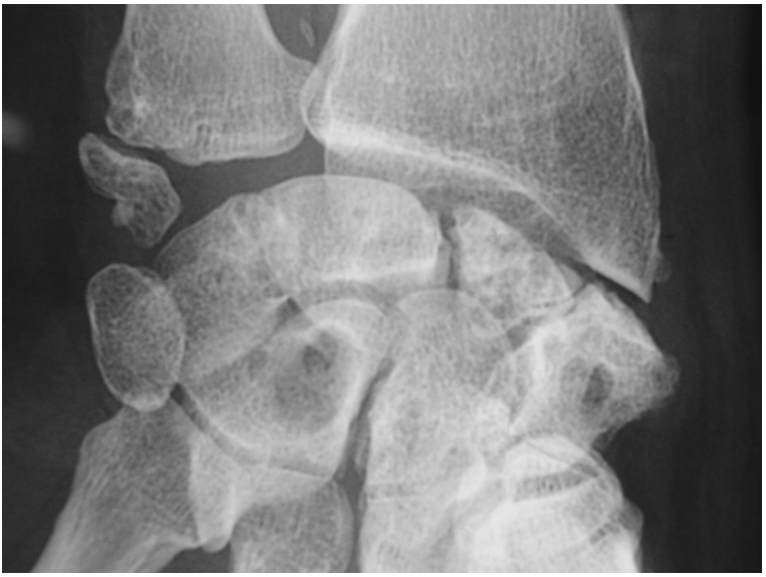


FIG. 4A. — Patient de 52 ans. Pseudarthrose du scaphoïde avec arthrose.

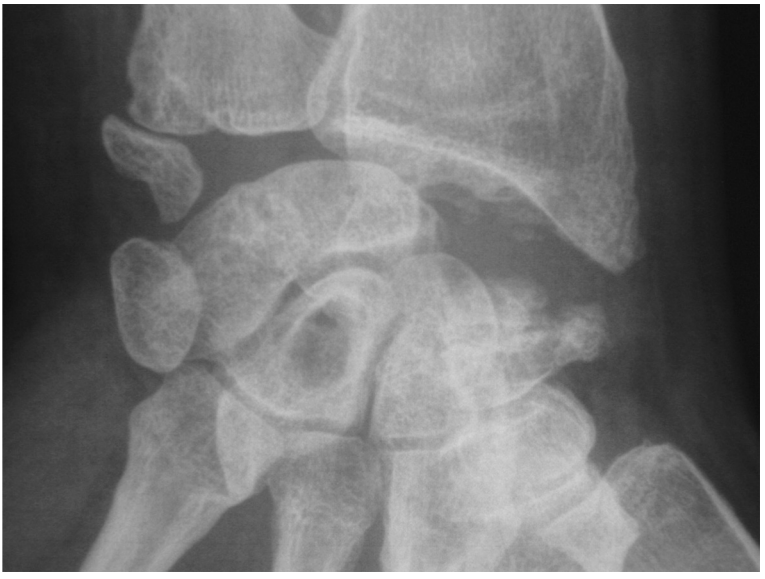


FIG. 4B. — Résultat radiologique à six ans.

ment du greffon ostéo-cartilagineux costal est effectué selon la technique énoncée plus haut. Le greffon est fixé au radius par une broche de Kirchner et une plaque d'ostéosynthèse en alliage de titane permet d'obtenir un montage stable. Une immobilisation post-opératoire est mise en place pour une durée de quatre-vingt-dix jours.

Série

Un patient de 22 ans, avec une séquelle de luxation radio-carpienne non réduite à six mois du traumatisme ; deux patients de 48 et 53 ans respectivement à 1,5 et 2 ans d'une fracture articulaire mal réduite et un patient de 74 ans présentaient un cal vicieux articulaire post-traumatique avec une arthrose radio-lunaire avec douleur et limitation de la flexion extension du poignet. La perte de substance cartilagineuse occupait la partie postérieure et postéro-centrale dans trois cas, palmaire dans le dernier cas. Une voie d'abord du côté des lésions a permis l'accès, la réduction et la reconstruction de la surface articulaire. Une immobilisation anté-brachio-palmaire de trois mois dans le cas du patient le plus jeune, de un mois dans les autres cas était mise en place.

Résultats

Aucune complication n'a été observée. La consolidation a été acquise dans tous les cas. Les radiographies et les IRM au plus grand recul ne montrent pas de nécrose osseuse sur le versant osseux ou de métaplasie osseuse sur le versant cartilagineux. Le patient le plus jeune a récupéré une fonction quasi normale. Dans les trois autres cas, le secteur de mobilité du poignet atteignait respectivement 74 %, 69 %, 54 % par rapport au côté controlatéral et la force de poigne atteignait respectivement 62 %, 73 % et 68 % par rapport au côté controlatéral. Dans deux cas les biopsies réalisées lors de l'ablation du matériel ont montré un cartilage vivant.

Pertes de substances articulaires des articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes

Dans quatre cas de fractures articulaires des doigts longs avec perte de substance ostéochondrale chez des patients jeunes, nous avons reconstruit en urgence l'articulation au moyen d'une greffe ostéochondrale fixée par une broche de Kirchner. Les résultats à quatre ans de recul montrent un secteur de mobilité compris entre 45° et 60°, comparable aux arthroplasties en silicone.

DISCUSSION

Le concept de ces greffes libres de cartilage vient du fait que le tissu se nourrit par imbibition et ne nécessite pas de vascularisation propre. Les premières études sur les

greffes de cartilage remontent à la fin du 19ème siècle : en 1896, Konig cité par Ortiz-Monastério [22] publie les premiers résultats des greffes cartilagineuses chez l'homme. Depuis le cartilage fut au centre de nombreuses études fondamentales et cliniques pour déterminer son comportement lors de greffes libres de cartilages ou ostéochondrales. Cette technique est utilisée selon des modalités variées en chirurgie reconstructrice maxillo-faciale, notamment au niveau de la mandibule, du plancher de l'orbite, au cours des rhinoplasties, mais aussi et surtout dans les reconstructions partielles ou totales de l'oreille. En chirurgie orthopédique les publications sur l'utilisation du cartilage sont plus récentes en particulier au niveau de la main et du genou ; le cartilage est rarement utilisé isolément comme dans notre expérience de la rhizarthrose. Différentes méthodes sont proposées. Au niveau des chaînes digitales, la reconstruction fait le plus souvent appel à des autogreffes ostéochondrales ou périchondrales prelevées sur la côte, la main ou le pied [23-25]. Au niveau de l'extrémité inférieure du radius, certains ont eu recours à des autogreffes ostéo-articulaires péronéales supérieures vascularisées ou non [26, 27]. Dans la chirurgie du genou, les greffes en mosaïque (mosaicplasty) sont bien connues pour traiter des lésions localisées des condyles fémoraux (ostéochondrite) [28]. Plus rarement, des allogreffes massives ostéochondrales ont été proposées par certains en particulier dans la pathologie tumorale (chondrosarcomes) et dans quelques cas post-traumatiques [29, 30]. Enfin, les travaux expérimentaux et cliniques concernant les resurfaçages articulaires à partir de culture de chondrocytes sont à leur début [31].

La nutrition du cartilage

La nutrition du cartilage se fait essentiellement par les tissus mous de voisinage (et par imbibition dans le liquide synovial). Plusieurs études expérimentales ont montré l'intérêt du périchondre dans la survie du cartilage. Borst [32] a le premier mis l'accent sur l'importance du périchondre. Duncan [33] a démontré expérimentalement chez le lapin que l'inclusion de périchondre optimise la survie des greffes libres de cartilage par la présence de néochondrocytes au pourtour du périchondre. D'autres auteurs ont également observé que le périchondre était à l'origine d'une néoformation de cartilage [34-36]. Chez l'homme des greffes périchondrales au niveau des articulations digitales sont capables de former un revêtement cartilagineux [37, 25]. C'est la raison pour laquelle dans nos séries, nous prélevons le cartilage costal avec son enveloppe périchondrale. Upton [38] constate en plus un autre phénomène : la néovascularisation cartilagineuse. Gubisch [39] a montré que cette néovascularisation s'organisait en arborisation entre cartilage et tissus mous adjacents. Le rôle de cette néovascularisation a été bien démontré par Svensson [40] : après résection d'une branche montante de mandibule (porc), une greffe ostéo-cartilagineuse costale est revascularisée de deux manières bien différentes et distinctes : la partie osseuse au contact de la mandibule est revascularisée par cette dernière, la partie cartilagineuse est revascularisée par les tissus mous adjacents.

La résorption du cartilage

Si le cartilage costal est bien toléré, la principale interrogation concerne le degré de résorption éventuelle du greffon à long terme. Les séries publiées sont rassurantes quant à l'avenir des greffons cartilagineux. Dans la reconstruction faciale, Dingman [41] fait état de deux cas seulement sur trente patients de résorption partielle du greffon costal conservé, avec un recul de 3,5 ans. Plus convaincant est le rapport de Mühlbauer [42] qui conclut à propos de 40 cas à une absence de résorption dans 75 % des cas et à une résorption sévère dans 5 % des cas avec un recul moyen de 6 ans, en utilisant du cartilage costal de banque.

Concernant le choix du cartilage, l'autogreffe de cartilage costal est de loin pour Brent [43], le procédé qui donne à long terme les meilleurs résultats au niveau des reconstructions du pavillon de l'oreille. Cet auteur ne constate que 1,5 % de résorption dans ses 270 reconstructions auriculaires à 5,3 ans. Dans notre série de rhizarthrose avec un recul moyen de plus de cinq ans, la résorption du greffon est minime et la hauteur de la colonne du pouce est respectée. Les examens IRM et tomodensitométriques ont confirmé la présence du greffon, sa viabilité, ainsi que son ossification partielle au sein et au pourtour du cartilage. Cependant, dans quatre cas de rhizarthrose nous avons réalisé une trapézectomie complète car les patients présentaient une arthrose péri-trapézienne. Nous avons observé à long terme un effondrement total de la loge de trapézectomie témoignant d'une résorption complète des greffons. Tout se passe comme si le tissu osseux de la partie proximale du trapèze sectionné et laissé en place contribuait à la nutrition du cartilage.

Les transformations histologiques du cartilage

Les transformations histologiques du cartilage ont été analysées dans la littérature par trois auteurs. Tout d'abord la série de Skoog [34] (dans l'arthrose métacarpo-phalangienne) qui retrouve histologiquement à la jonction avec l'os, des plages de cartilage ossifié : le cartilage au contact de l'os vascularisé a tendance à subir une métaplasie osseuse. Peltomäki [44] à propos de sept cas de greffes de mandibule chez l'enfant retrouve des zones d'ossification typique ou des zones de métaplasie osseuse du cartilage par transformation des chondrocytes. Sandow [45] a effectué quatre biopsies ostéo-cartilagineuses costales mises en place pour remplacer le pôle proximal du scaphoïde et mis en évidence une métaplasie adaptative au niveau de la portion chondrale de la côte, avec un cartilage greffé paraissant plus mou par plage en périphérie sans laminage de la surface de la greffe. Dans nos séries cliniques de rhizarthrose et d'arthrose du poignet, le comportement du greffon à moyen terme paraît fiable concernant sa vitalité : les résultats cliniques sont encourageants. Les biopsies, même au plus grand recul montrent la présence de cartilage hyalin histologiquement normal. Il existe des modifications architecturales ponctuelles variées déjà constatées dans la littérature : bourgeons fibreux qui fragmentent le cartilage, néovascularisation pénétrant le cartilage et le remplace par une substance fibreuse ;

autour des bourgeons fibreux apparaît une métaplasie osseuse avec parfois quelques calcifications. On peut observer de véritables structures osseuses en système de Havers au sein du cartilage du tissu fibreux. La transformation osseuse du greffon, visible sur les radiographies ne semble pas inquiétante pour l'avenir de la greffe car elle est entourée de larges zones fibreuses et de cartilage viable ce qui rend la greffe suffisamment « malléable » pour jouer son rôle d'amortisseurs. De plus, on ne note pas de dégradation clinique des patients avec le temps.

En 1998, Sandow a publié des résultats intéressants de remplacement de scaphoïde par une allogreffe cartilagineuse en cas d'arthrose du poignet [45]. Deux ans après, Trumble [46] a rapporté une technique comparable à la nôtre dans le traitement de la rhizarthrose : l'auteur réalise en effet une trapézectomie partielle avec reconstruction ligamentaire mais ce dernier interpose une allogreffe cartilagineuse stérilisée par gamma-irradiations et conservée à –70°. Ses résultats à propos de 46 allogreffes à 42 mois de recul sont similaires aux nôtres mais avec un degré de résorption du greffon supérieur à notre série en rapport vraisemblablement au fait qu'il s'agit d'une allogreffe, ce qui rejoint la littérature. Hentz, cité par Ridoux [9] avait déjà dès 1992 au congrès de la SOFCOT à Saint-Tropez, rapporté des observations très voisines de greffes cartilagineuses dans la rhizarthrose mais il s'agissait également d'allogreffes conservées.

CONCLUSION

Pour les auteurs, le recours à une autogreffe chondrocostale ou ostéochondrale pour traiter des lésions articulaires de taille modeste du membre supérieur en particulier de la main et du poignet constitue une excellente alternative face aux procédés classiques représentés par l'arthrodèse ou l'arthroplastie. Dans la rhizarthrose, les résultats cliniques sont très satisfaisants et stables dans le temps, comparables aux meilleures séries de la littérature. La viabilité de l'autogreffe chondrocostale est supérieure aux allogreffes conservées. Cette technique mérite sa place dans l'arsenal thérapeutique de la chirurgie de l'arthrose localisée en attendant le développement des techniques de transplantations de chondrocytes autologues. Même si la greffe cartilagineuse subit des modifications histologiques inévitables, elle reste vivante et de qualité satisfaisante à long terme pour résister à l'usure et jouer son rôle d'interposition et de reconstruction d'une surface articulaire. Les résultats sont également encourageants dans l'arthrose débutante du poignet et dans le traitement de cals vicieux articulaires du radius distal. Le taux de complications est faible. Malgré les fortes contraintes au niveau de la main, la greffe de cartilage est un moyen d'arthroplastie biologique, fiable et stable dans le temps.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Forestier J. — L'ostéo-arthrite sèche trapézo-métacarpienne (rhizarthrose du pouce). *Presse Médicale*, 1937, *45,* 315-317.

[2] Ebelin M., Schernberg F., Foucher G., Leviert D. — Les trapézectomies. Résultats de l'étude multicentrique (96 cas). *Ann. Chir. Main Membre Sup.*, 1990, *9*, 176-179.

[3] Tropet Y., Garbuio P., Ridoux P.E., Camper M.N., Vichard PH. — La rhizarthrose du pouce : analyse de 27 cas traités par implants de SWANSON. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.,* 1995, *5,* 7-14.

[4] Swanson A.B, DeGoot Swanson G., Watermeier J.J. — Trapezium implant arthroplasty. Long term evaluation of 150 cases. *J. Hand Surg.,* 1981, *6* : 126-141.

[5] Moutet F., Lignon J., Oberlin C., Alnot J., Sartorius C. — Les prothèses totales trapézo-métacarpiennes. Résultats de l'étude multicentrique. *Ann. Chir. Main Membre Sup.*, 1990, *9*, 189-194.

[6] Coene N. — L'arthrodèse trapézo-métacarpienne dans la rhizarthrose. Revue de la littérature (142 cas). *Ann. Chir. Main*, 1990, *9,* 205-206.

[7] Tropet Y., Garbuio P. — Traitement de la rhizarthrose par résection partielle du trapèze et autogreffe cartilagineuse costale. *Maîtrise Orthopédique,* 1999, *87*, 14-17.

[8] Tropet Y., Ridoux P.E., Garbuio P., Vichard PH. — Traitement de la rhizarthrose du pouce par résection partielle du trapèze et autogreffe cartilagineuse costale. Résultats préliminaires. *Chirurgie* (*Mem. Acad. Chir.*), 1994-1995, *120*, 563-567.

[9] Ridoux P.E., Garbuio P., Obert L., Jeunet L., Tropet Y., Vichard PH. — Traitement de la rhizarthrose par résection partielle du trapèze et autogreffe cartilagineuse costale. *La Main* 1998, *3,* 393-99.

[10] Alnot J.Y., Bleton R. — La résection de la première rangée des os du carpe dans les séquelles des fractures du scaphoïde. *Ann. Chir. Main*, 1992, *11*, 269-275.

[11] Legré R., Sassoon D. — Etude multicentrique de 143 cas de résection de la première rangée des os du carpe. *Ann. Chir. Main,* 1992, *11,* 257-263.

[12] Saffar PH., Fakhoury B. — Résection de la première rangée contre arthrodèse des os du carpe dans les instabilités du carpe. *Ann. Chir. Main,* 1992, *11*, 276-280.

[13] Schnerberg F. — Technique opératoire de la résection arthroplastique des trois os de la première rangée. *Ann. Chir.* Main, 1992, *11*, 264-268.

[14] Michon J., Merle M., Girot V., et *al.* — Remplacement prothétique des os du carpe. *In :* Razemon J.P. et Fisk G.R. Le poignet. Monographie du GEM, nº 12. *Expansion Scientifique Française,* Paris, 1983 ; 237-243.

[15] Malerich M.M., Clifford J., Eaton B., Eaton R., Littler J.W. - Distal scaphoïd resection arthroplasty for the treatment of degenerative arthritis secondary to scaphoïd nonunion. *J. Hand Surg.,* 1999, *24A*, 1196-1205.

[16] Foucher G., Da Silva J.B. — La dénervation du poignet. *Ann. Chir. Main,* 1992, *11,* 292-295.

[17] Dap F. — L'arthrodèse du poignet : alternative à la résection de la première rangée des os du carpe ? *Ann. Chir. Main*, 1992, *11*, 285-291.

[18] Sauerbier M., Kluge S., Bickert B., Germann G. — Subjective and objective outcomes after total wrist arthrodesis in patients with radiocarpal arthrosis of Kienbock's disease. *Chir. Main*, 2000, *19*, 223-231.

[19] Saffar PH. — Radio lunate arthrodesis for distal radial intraarticular malunion. *J. Hand Surg.,* 1996, *21B,* 14-20.

[20] Lepage D., Obert L., Clappaz P., Hampel C., Garbuio P., Tropet Y. — Arthrose radioscaphoïdienne traitée par autogreffe ostéocartilagineuse après résection proximale du scaphoïde. *Rev . Chir. Orthop.,* 2005, *91,* 307-313.

[21] Nagy L., Buchler U. — Long term results of radioscapholunate fusion following fractures of the distal radius. *J. Hand Surg.,* 1997, *22B,* 705-710.

[22] Ortiz-Monasterio F., Olmedo A., Oscoy L.O. — The use of cartilage grafts in primary aesthetic rhinoplasty *Plast. Reconstr. Surg.,* 1981, *67,* 597-605.

[23] Hasegawa T., Yamano Y. — Arthroplasty of the proximal interphalangeal joint using costal cartilage grafts. *J. Hand Surg.,* 1992, *17B,* 583-585.

[24] Ishida O., Ikuta Y., Kuroki I. — Ipsilateral osteochondral grafting of fingerjoint repair. *J. Hand Surg.,* 1994, *19A,* 372-377.

[25] Katsaros J., Milner R., Marschall N.J. — Perichondrial arthroplasty incorporating costal cartilage. *J. Hand. Surg.,* 1995, *20B,* 137-142.

[26] Del Pinal F., Garcia-Bernal F.J., Delgado J., Sanmartin M., Regalado J. — Reconstruction of the distal radius facet by a free vascularised osteochondral autograft : anatomic study and report of a patient. *J. Hand Surg.,* 2005, *30A*, 1200-1210.

[27] Maruthainar N., Zambakidis C., Harper G., Calder D., Cannon S.R., Briggs T.W. — Functional outcome following excision of tumours of the distal radius and reconstruction by autologous non-vascularized osteoarticular fibula grafting. *J. Hand Surg.,* 2002, *27B*, 171-174.

[28] Hangody L., Füles P. — Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints. Ten years of experimental and clinical experience. *J. Bone Joint Surg.,* 2003, *85A* (suppl. 2), 25-32.

[29] Allieu Y., Marck G., Chammas M., Desbonnet P., Raynaud J.P. — Allogreffes d'articulation totale du coude dans les pertes de substance ostéo-articulaire post-traumatiques étendues. Résultats à 12 ans de recul. *Rev. Chir. Orthop.*, 2004, *90*, 319-328.

[30] Muscolo D.L., Ayerza M.A., Aponte-Tinao L.A. — Massive allograft use in orthopaedic oncology. *Orthop. Clin. North Am.,* 2006, 37, 65-74.

[31] Baums M.H., Heidrich G., Schultz W., Steckel H., Kahl E., Klinger H.M. — Autologous chondrocyte transplantation for treating cartilage defects of the talus. *J. Bone Joint Surg.,* 2003, *88A*, 303-308.

[32] Borst M. — Das pathologische wachstum : organisation, regeneration und verwandte gewebbsbildungen. In : Aschoff L (ed.) Pathologische Anatomie. Jena : Gustav Fischer, 1909, 439-616.

[33] Duncan M.J., Thomson H.G., Mancer J.F. — Free cartilage grafts : the role of perichondrium. *Plast. Reconstr. Surg.,* 1984, *73*, 916-923.

[34] Skoog T., Johansson S.H. — The formation of articular cartilage from free perichondrial grafts. *Plast. Reconstr. Surg.,* 1976, *57*, 1-6.

[35] Ohlsen L. — Cartilage formation from free perichondrial grafts : an experimental study in rabbits. *Br. J. Plast. Surg.,* 1976, *29,* 262-267.

[36] Engkvist O., Johanson S.H., Ohlsen L., Skoog T. — Reconstruction of articular cartilage using autologous perichondrial grafts : a preliminary report. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg*., 1975, *9,* 203-206.

[37] Johansson S.H., Engkvist O. — Small joint reconstruction by périchondrial arthroplasty. *Clin. Plast. Surg.,* 1981, *8,* 107-114.

[38] Upton J., Sohn C.A., Glowacki J. — Neo-cartilage derived from transplanted perochondrium : what is it ? *Plast. Reconstr. Surg.,* 1981*, 68,* 166-174.

[39] Gubisch W., Greulich M., Donath L. — Experimental and clinical study on the vitality of orthotopic cartilage transplants. *Plast. Reconstr. Surg.,* 1994*, 95,* 663-671.

[40] Svensson B., Adell R., Johansson C., Albrektsson T., Holm S. — Revascularisation of costochondral grafts : an experimental study in domestic pigs. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.,* 2001, *35*, 247-259.

[41] Dingman R.O., Crabb W.C. — Costal cartilage homografts preserved by irradiation. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1961, *28*, 562-566.

[42] Muhlbauer W.D., Schmidt-Tintemann U., Glaser M. — Long-term behaviour of preserved homologous rib cartilage. in the correction of saddle nose deformity. *Br. J. Plast. Surg.,* 1971, *24*, 325-333.

[43] Brent B. — Auricular repair with autogenous rib cartilage grafts : two decades of experience with 600 cases. *Plast. Reconstr. Surg.,* 1992, *90*, 355-374.

[44] Peltomaki T., Quevedo L.A., Jeldes G., Ronning O. — Histology of surgically removed overgrown osteochondral rib grafts. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2002, *30*, 355-360.

[45] Sandow M.J. — Proximal scaphoïd costo-osteochondral replacement arthroplasty. *J. Hand Surg.*, 1998, *23*, 201-208.

[46] Trumble T.E., Rafijah G., Gilbert M. et *al.* — Thumb trapeziometacarpal joint arthritis : Partial trapeziectomy with ligament reconstruction and interposition costochondral allograft. *J. Hand Surg.,* 2000, *25A,* 61-76.

DISCUSSION

M. Christian NEZELOF

Les calcifications du tissu cartilagineux de l'arc costal constituent-elles un obstacle à la réalisation de ces greffes ?

Il existe parfois, chez des patients âgés de plus de soixante ans, des calcifications, voire de véritables ossifications ponctuelles au sein du cartilage costal. Elles sont reconnues avant le prélèvement au moyen d'une aiguille intradermique. Très localisées, centrales en particulier, elles autorisent le prélèvement. Toutefois, dans un cas de la série où le cartilage était totalement ossifié, le prélèvement n'a pas été réalisé.

M. Charles-Joël MENKES

Pour la rhizarthrose, en cas d'échec, quelle est votre solution technique ?

Dans des cas très rares où le cartilage costal est ossifié de façon importante ou lorsqu'il existe à distance de l'opération une luxation du greffon, notre solution thérapeutique consiste à réaliser une trapézectomie totale sans interposition, attitude thérapeutique classique.

M. Claude-Henri CHOUARD

Le périchondre a-t-il la propriété de régénérer du cartilage, comme il en a, en ORL, la réputation ?

Plusieurs études expérimentales et cliniques ont montré l'intérêt du périchondre dans la survie du cartilage attesté par la présence de néochondrocytes au pourtour du périchondre. Il induit une néo-formation de cartilage. Chez l'homme, des greffes périchondrales au niveau des articulations digitales sont capables de former un revêtement cartilagineux.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1459-11474, séance du 24 octobre 2006

Nouvelles approches en imagerie du cartilage

MOTS CLÉS : IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE. ARTHROSE. CARTILAGE. TOMODENSITOMÉTRIE.

New developments in cartilage imaging

KEY-WORDS (Index Medicus) : MAGNETIC RESONANCE IMAGING. CARTILAGE.TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

Jean-Denis LAREDO*

RÉSUMÉ

L'élaboration d'un traitement de fond de l'arthrose est un enjeu majeur de santé publique. L'imagerie joue un rôle essentiel dans l'évaluation expérimentale et clinique de ces traitements. Les radiographies restent, en pratique, incontournables par leur simplicité d'emploi. Cependant, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) a révolutionné l'imagerie du cartilage dont elle donne une vision directe sans utiliser les rayons X. En recherche, on peut tirer de l'IRM une information quantifiée non seulement sur la morphologie et la volumétrie du cartilage mais aussi sur sa composition. Différentes séquences IRM reflètent son contenu en eau, l'organisation du réseau de fibrilles de collagène et l'état des protéoglycanes qui le composent. L'arthroscanner (arthrographie par injection d'un produit de contraste dans l'articulation suivie d'un examen tomodensitométrique à rayons X) et l'arthro-IRM (arthrographie suivie d'une IRM) donnent une vue en coupes fines et en trois dimensions du cartilage.

SUMMARY

Development of drugs able to modify the natural course of osteoarthritis is a major research objective. Imaging methods are needed to evaluate the effect of new medications in the experimental and clinical settings. Conventional radiographs are the gold-standard technique for routine imaging. However, magnetic resonance imaging (MRI) has transformed hyaline cartilage imaging by providing direct visualization without exposure to radiation. In addition, MRI can provide direct cartilage volumetry and tissue characterization for research purposes, using specific sequences. MRI can also give information on the content and organization of the collagen fibril network and proteoglycan chains, as well as water content. Computed tomography, arthrography and MR-arthrography require contrast

* Radiologie Ostéo-articulaire, Hôpital Lariboisière — 75010 Paris.

Tirés à part : Professeur Jean-Denis LAREDO, même adresse.
Article reçu et accepté le 9 octobre 2006.

medium injection into the joint space but provide high-resolution 3D images of the hyaline and fibrous cartilage.

INTRODUCTION

L'élaboration d'un traitement de fond de l'arthrose est un enjeu majeur de santé publique. L'imagerie joue un rôle essentiel dans l'évaluation de ces traitements. Les radiographies simples ne donnent qu'une image indirecte de l'épaisseur du cartilage articulaire mais montrent l'ensemble de l'articulation, en particulier l'os sous-chondral. Elles restent en pratique incontournables de part leur simplicité d'emploi. C'est le seul examen qui montre les articulations du membre inférieur en charge.

L'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) a révolutionné l'imagerie du cartilage dont elle donne une vision directe sans utiliser les rayons X et sans nécessiter d'injection d'un produit de contraste. Les progrès techniques font qu'elle fournit une vision de plus en plus précise du cartilage. L'arthroscanner (arthrographie par injection d'un produit de contraste dans l'articulation suivie d'un examen tomodensitométrique à rayons X) et l'arthro-IRM (arthrographie suivie d'une IRM) donnent une vue en coupes fines et en trois dimensions du cartilage dont les contours sont soulignés par le produit de contraste injecté.

En routine, les radiographies suffisent. Quand elles sont normales ou ne permettent pas d'expliquer les symptômes, l'IRM et, si nécessaire, l'arthroscanner ou l'arthro-IRM sont utilisés.

En recherche, on peut tirer de l'IRM non seulement une information sur la morphologie du cartilage mais aussi sur sa composition. Différentes séquences IRM reflètent son contenu en eau, l'organisation du réseau de fibrilles de collagène et l'état des protéoglycannes qui le composent.

RADIOGRAPHIES

Les radiographies sont le moyen d'exploration le plus simple pour suivre les patients. C'est la méthode de référence, seule reconnue actuellement par la FDA comme critère de jugement des essais cliniques de phase III sur l'arthrose. Cependant, elles posent un problème de standardisation qui est indispensable pour obtenir une reproduction suffisante dans les études longitudinales. L'épaisseur de l'interligne articulaire, qui reflète l'épaisseur du cartilage, varie en fait en fonction de la position de l'articulation et des conditions techniques de réalisation notamment l'angulation du faisceau de rayons X et la distance entre l'objet et le film. Ceci est particulièrement vrai au genou où la sphéricité des surfaces articulaires fémorales et tibiales autorise une multitude de projections antéro-postérieures tangentes aux différentes zones de l'interligne articulaire. En outre, l'épaisseur apparente de l'interligne articulaire dépend de celle des cartilages hyalins fémoraux et tibiaux mais aussi

de l'état et de la position du ménisque. En radiographie, seuls les amincissements diffus des cartilages articulaires retentissent sur la hauteur de l'interligne. Ceci explique la faible sensibilité aux changements de cette technique et le grand intérêt actuel pour l'IRM.

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (IRM)

Aspect IRM du cartilage normal

Quand une acquisition en résonance magnétique nucléaire est faite alors que la surface du cartilage est perpendiculaire au champ magnétique principal (B0), le cartilage normal est caractérisé par la présence de trois couches de signal différents, avec de la superficie à la profondeur, une fine couche superficielle de bas signal, une épaisse couche transitionnelle de signal élevé et une couche profonde adjacente à l'os sous-chondral de bas signal (Figure 1). Ces trois couches reflètent la variation continue du signal T2 (temps de relaxation horizontal où les tissus hydratés présentent un signal élevé) du cartilage en fonction de la profondeur. D'autres paramètres comme le temps de relaxation T1 (temps de relaxation longitudinal), la diffusion et la densité des protons ont peu d'influence sur le signal du cartilage. Le temps de relaxation T2 du cartilage articulaire est très variable allant de 50 millisecondes pour la couche intermédiaire à 10 millisecondes et même beaucoup moins pour la couche profonde. Les séquences T2 à temps d'écho long (TE) font apparaître ces variations et ces différentes couches, tandis que les séquences à TE court en écho de gradient montrent un cartilage de signal uniforme. Bien que le cartilage ait un aspect macroscopique assez uniforme, il existe des variations microscopiques dans l'orientation des fibres collagènes, dans la concentration en eau, en chondrocytes et en protéoglycanes en fonction de la profondeur qui rendent compte de l'anisotropie du signal T2 du cartilage. D'ailleurs, l'aspect en couche varie avec l'orientation de la surface du cartilage par rapport à celle du champ magnétique principal (B0), preuve de l'influence de la microstructure du cartilage sur le signal IRM [1].

Dans les tissus hautement structurés comme le cartilage, la limitation de la mobilité de l'eau et sa conséquence, l'augmentation des intéractions entre les dipôles, raccourcit le T2. Dans ce type de tissu, le T2 dépend non seulement de la distance entre les noyaux mais aussi de l'orientation par rapport au champ principal B0. Quand le vecteur inter-nucléaire s'écarte du B0, le T2 s'allonge pour atteindre un effet maximal à un angle d'environ 54,7° avec le BO (phénomène de l'angle magique) [2].

Des études suggèrent fortement que l'orientation des fibrilles de collagène dans les différentes couches du cartilage rendent compte des variations de T2 et de signal dans le cartilage [1, 3]. Ainsi, les fibrilles sont parallèles à la surface dans la couche superficielle, perpendiculaires dans la couche profonde et courbes, formant des arcades, dans la couche intermédiaire [4] (Figure 2).

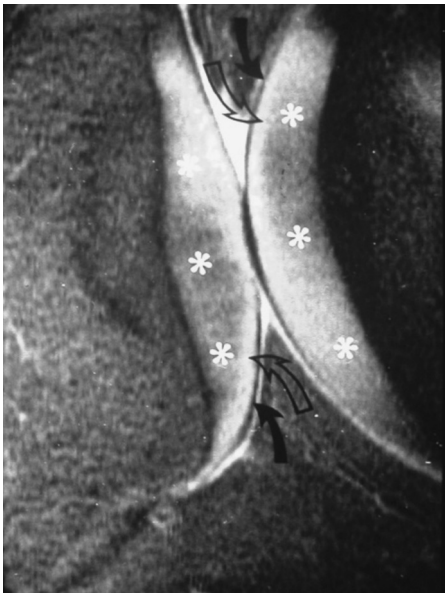


FIG. 1. — Aspect des cartilages du genou fémoral et rotulien sur une IRM à haut champ magnétique : noter les 3 couches : superficielle, noire (flèche courbe noire), transitionnelle, blanche (flèche courbe creuse) et profonde (étoiles). L'effacement du signal (gris) de la couche profonde (rotule, étoile en haut et à gauche) est dû au phénomène de l'angle magique (voir texte).

Cependant, des inconnues persistent encore sur l'origine de ces variations du T2 dans le cartilage. Ainsi, l'influence estimée des fibres collagènes sur le contenu en eau est trop faible pour rendre compte à elle seule de l'influence de l'orientation des fibrilles collagènes sur le signal du cartilage [5]. Le phénomène de l'angle magique fournit une explication complémentaire aux variations en profondeur du T2 du cartilage. On a vu que les fibrilles collagènes sont orientées perpendiculairement à la surface dans la couche profonde puis s'incurvent et forment des arches dans la couche intermédiaire pour devenir horizontales dans la couche superficielle (Figure 2). Ainsi, le phénomène de l'angle magique, va progressivement croître de la profondeur où l'orientation des fibrilles est parallèle au champ principal à la couche intermédiaire. Le signal passe par un maximum quand l'orientation des fibrilles est inclinée à environ 55° par rapport à l'orientation du champ B0 pour décroître à nouveau en allant vers la surface où les fibrilles deviennent progressivement parallèles à la surface du cartilage et que l'angle qu'elle forme avec le B0 se rapproche de 90° [6]. En outre, l'image de la tranche du cartilage apparaît striée comme sur une coupe anatomique, montrant que l'IRM reflète l'architecture macroscopique du cartilage [7, 8]. L'étude du plateau tibial montre que les variations en T2 et en signal peuvent refléter des caractéristiques architecturales de la matrice propre à une articulation donnée [8].

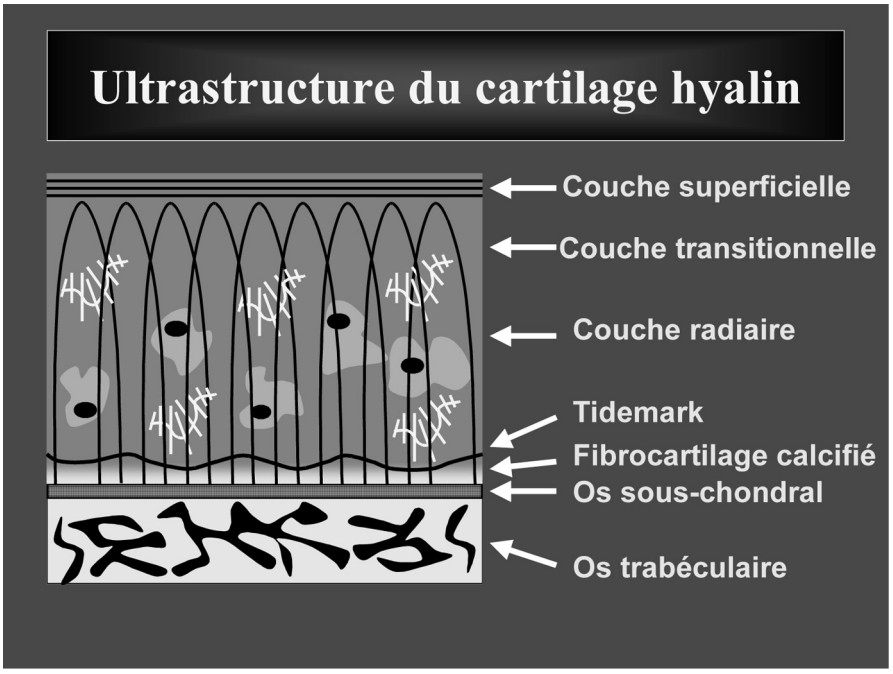


FIG. 2. —Schéma de l'ultra-structure du cartilage hyaline (schema dû à l'obligeance de C. Chung (21)).

Étude IRM du cartilage en pratique clinique

Les paramètres qui influent directement sur l'imagerie IRM du cartilage sont la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit et la séquence d'acquisition. Il existe un grand nombre de séquences IRM ayant des avantages différents en terme de résolution spatiale, de rapport signal sur bruit et de contraste avec les tissus environnants notamment le liquide articulaire. Les séquences FAST Spin-Echo (FSE) et les séquences Spoiled Gradient-Recalled Echo (SPGR) sont les séquences d'acquisition les plus répandues.

Les séquences FSE, pondérées en densité de protons ou en T2 (Figure 3), avec ou sans saturation de la graisse sont les plus couramment utilisées en routine puisqu'elles donnent une vue d'ensemble des ligaments, de l'os sous-chondral, des ménisques et du cartilage. Elles sont acquises relativement rapidement. En outre, le transfert de magnétisation inhérent à ces séquences améliore la visibilité des anomalies cartilagineuses. Sur ces séquences, le cartilage a un signal intermédiaire et le liquide articulaire a un signal intense. Les anomalies cartilagineuses peuvent apparaître sous forme de défect localisé, d'un amincissement diffus de l'épaisseur ou encore d'une zone de signal augmenté sans anomalie de surface dûe à une augmentation localisée du contenu en eau du cartilage, secondaire à une désorganisation de

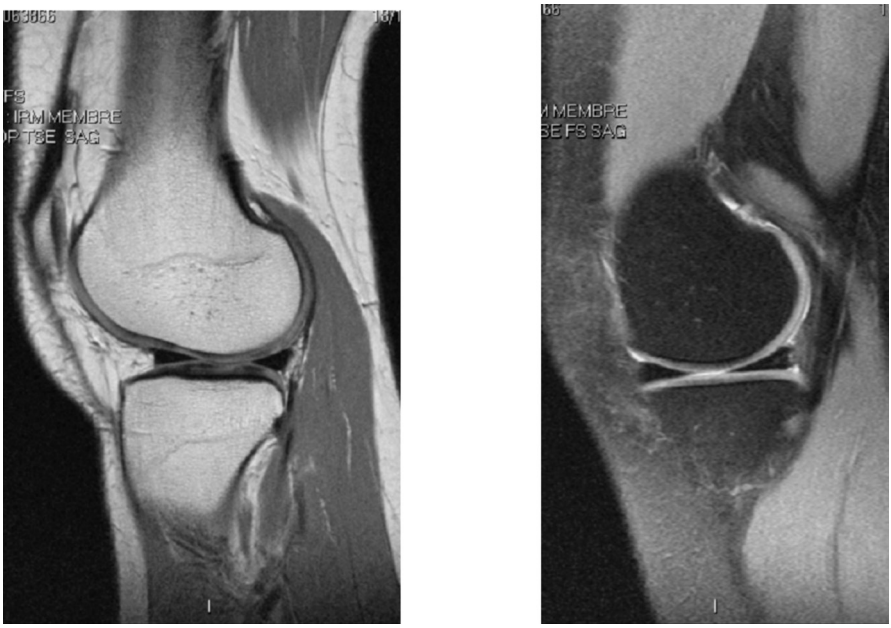


FIG. 3. — IRM du genou : coupes sagittales en densité de protons(à gauche) et en T2 (à droite) montrant le cartilage normal et les ménisques.

l'ultrastructure du collagène [9]. Ces séquences ont une sensibilité de 94 % dans la détection des lésions cartilagineuses vérifiées à l'arthroscopie [10]. L'inconvénient des séquences FSE en deux dimensions est l'épaisseur des coupes (3 mm) conférant au voxel (unité volumique représentée) une dimension très anisotrope et donc une résolution spatiale nettement moindre dans les plans reconstruits que dans le plan d'acquisition.

Par rapport aux séquences FSE, les séquences 3D-SPGR pondérées en T1 ont comme avantage de donner des coupes fines (1 mm), contiguës, en haute résolution dans tous les plans de l'espace et en une seule acquisition avec un fort contraste. En outre, ces séquences ne sont pas sensibles à l'artéfact de déplacement chimique. Plusieurs études ont montré que ces séquences mettaient en évidence des ulcérations cartilagineuses avec une bonne sensibilité et spécificité [11, 12]. Les inconvénients de ces séquences, à l'inverse, sont un temps d'acquisition plus long que les séquences FSE (sept à dix minutes), et une sensibilité majorée à l'artéfact de susceptibilité magnétique et aux artéfacts visibles autour des débris métalliques ce qui peut être très gênant en cas d'intervention chirurgicale antérieure.

Étude IRM du cartilage en recherche

Étude morphométrique

Ces études ne sont possibles qu'au genou, où le cartilage a une épaisseur suffisante pour autoriser des mesures. Il est possible de quantifier le volume du cartilage ou de faire une cartographie de son épaisseur.

Les mesures de volume de cartilage sont faites à partir d'une acquisition 3D écho de gradient (le plus souvent 3D-SPGR). Ces mesures ont une excellente reproductibilité et un coefficient de variation de 2 à 4 % [13, 14]. Cette précision permet d'utiliser l'IRM dans des études longitudinales. Dans l'arthrose, la perte peut devenir significative, compte tenu de l'erreur de mesure, après une année ou deux. Les mesures d'épaisseur sur toute l'étendue de l'articulation sont générées par segmentation manuelle et représentation paramétrique bi-cubique (cube de 0.8 mm de diamètre) [14]. Ces mesures permettent de détecter des modifications locales de l'épaisseur contrairement aux mesures volumiques. Elles sont cependant moins précises et moins sensibles aux changements.

Séquences permettant de caractériser l'ultrastructure du cartilage

Plusieurs séquences IRM peuvent refléter l'ultrastructure du cartilage :

— **La plus courante est la cartographie T2**. On sait que le temps de relaxation T2 du cartilage est fonction de son contenu en eau et de l'ultrastructure du collagène du tissu. Le temps de relaxation en T2 peut être quantifié et suivi grâce à des séquences multi-échos. La mesure de la distribution spatiale du T2 peut montrer les zones où le contenu en eau est accru ou diminué du fait d'altérations du cartilage. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation diffuse du T2 de la couche transitionnelle [9]. Ces séquences sont particulièrement intéressantes dans les études portant sur les médicaments ciblant directement la matrice collagène comme les inhibiteurs des métallo-protéases. Les séquences utilisées résultent d'un compromis entre le temps d'examen, le nombre d'écho, la résolution spatiale et le rapport signal sur bruit.

— **Les séquences en transfert de magnétisation** donnent aussi un reflet du collagène cartilagineux.

— **La diffusion du Gadolinium** dans le cartilage après son injection intra-veineuse évalue l'intégrité des chaînes de protéoglycanes en mesurant la densité locale en charges négatives du cartilage. On utilise des séquences en inversion-récupération avec des paramètres tels que le cartilage normal apparaît vide de signal. En cas d'altération des protéoglycanes, la charge négative de ces molécules diminue et le Gadolinium-DTPA qui est aussi chargé négativement peut y pénétrer. Des études ont démontré l'existence d'une relation inversement proportionnelle entre la distribution du Gadolinium-DTPA et la présence d'altérations ou de déplétion en glyco-amino-glycanes [19, 20]. On ignore encore si les anomalies visibles

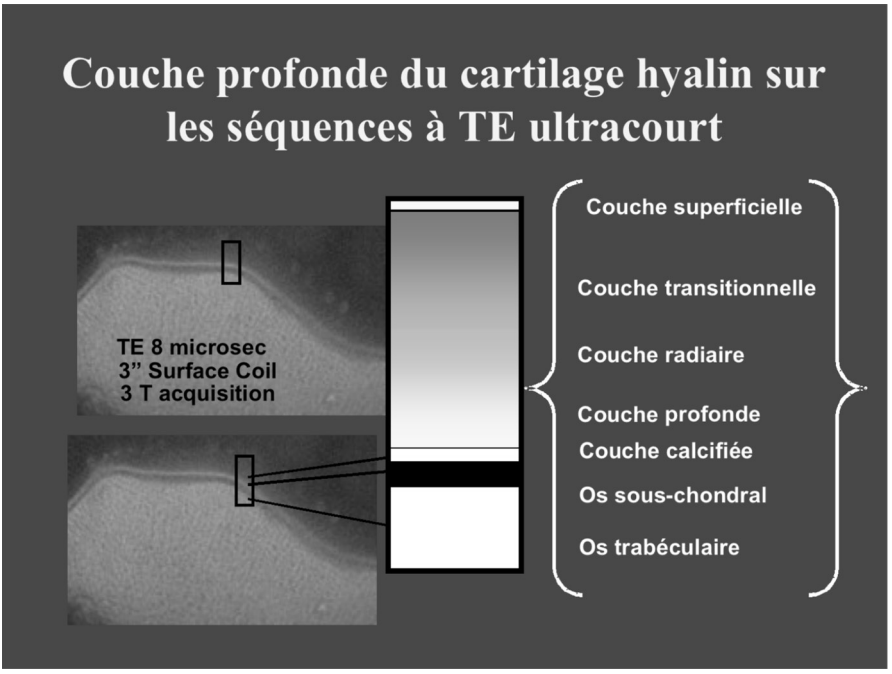


FIG. 4. — Aspect du cartilage rotulien sur les séquences à temps d'écho ultra-court (8 microsecondes). Notez que la couche profonde calcifiée du cartilage est en hypersignal alors qu'elle est en hyposignal en imagerie classique (image due à l'obligeance de C. Chung).

sur les séquences en diffusion de Gadolinium précèdent celles visibles en imagerie T2.

— **L'imagerie de diffusion** utilise comme paramètre le coefficient de diffusion apparent qui décroît quand on utilise des temps de diffusion longs parce que les molécules d'eau sont, à l'état normal, limitées dans leur déplacement par les composantes du cartilage, principalement le réseau de collagène aux temps de diffusion utilisés. L'altération du réseau de collagène se manifeste par un raccourcissement du temps de diffusion.

— **Les séquences utilisant un temps d'écho extrêmement court (ultra-short TE)** : l'imagerie classique en séquences T1 et densité de protons permet d'explorer les couches transitionnelle et radiaire du cartilage hyalin où les T2 s'échelonnent entre 10 et 50 millisecondes (figure 4). En revanche, la couche profonde du cartilage où les T2 sont de l'ordre de 10 micro-secondes sont vides de signal sur ces séquences. Les séquences à TE extrêmement court (quelques dizaines de micro-secondes) permettent d'obtenir une évaluation quantitative et qualitative de la couche profonde calcifiée du cartilage fémoro-tibial et fémoro-patellaire sur pièce anatomique (Figure 4) [21].

— **L'imagerie par résonance magnétique du sodium** est radicalement différente de l'IRM habituelle fondée sur la résonance des protons d'hydrogène. Elle nécessite des machines spéciales de recherche avec un très haut champ magnétique. Les molécules de sodium se couplent aux charges électriques abondantes présentes sur les couches sulfates et carboxylates des protéoglycanes. Les atomes ayant un nombre impair de protons ou de neutrons possèdent un moment de spin du noyau et présentent donc un phénomène de résonance magnétique. Le sodium^{23} est un exemple des noyaux autres que l'hydrogène qui peuvent être utilisés en imagerie du cartilage (où le sodium est relativement abondant). Mais la fréquence de résonance basse, la faible concentration et le T2 plus court du sodium par rapport au proton d'hydrogène font que l'imagerie par résonance magnétique in-vivo du sodium est un défi et nécessite des antennes émettrices et réceptrices dédiées et des temps d'acquisitions longs. L'imagerie du sodium est très sensible à la concentration en protéoglycanes et permet de déceler des régions de déplétion en protéoglycanes.

LES EXAMENS AVEC INJECTION INTRA-ARTICULAIRE DE CONTRASTE : ARTHROSCANNER ET ARTHRO-IRM

L'arthroscanner consiste en une acquisition scanner après injection intra-articulaire d'un produit de contraste iodé (Figure 5). Ses inconvénients sont de nécessiter une ponction articulaire et d'être irradiant notamment à la hanche où les gonades sont proches. Cependant, c'est le seul examen qui donne une imagerie isotropique (volume élémentaire « voxel » cubique) de résolution élevée (cube de 0.4 mm de côté), équivalente dans tous les plans de l'espace à partir d'une seule acquisition. Cet examen montre le contour du cartilage et toutes les fissures ou ulcérations qui communiquent avec l'articulation. En revanche, il ne donne aucune information sur le contenu propre du cartilage. C'est l'examen de référence dans l'étude fine du cartilage articulaire en routine clinique.

L'arthro-IRM consiste en une acquisition IRM avec une séquence pondérée en T1 notamment écho de gradient T1 3D (3D-SPGR) couplée à l'injection de contraste du Gadolinium dans l'articulation. Cet examen nécessite une ponction articulaire mais n'est pas irradiant (Figure 6). Sa résolution est un peu inférieure à celle du scanner et n'est pas égale dans les trois plans de l'espace. En revanche, il donne des informations complémentaires sur la substance des ménisques, des ligaments et sur l'état de l'os sous-chondral (œdème).

LES DIFFERENTS TYPES DE LESIONS CARTILAGINEUSES

Le vieillissement est souvent assimilé à la dégénérescence du cartilage articulaire. Cependant, contrairement à une idée reçue, l'épaisseur du cartilage de la hanche par exemple ne diminue pas avec l'âge chez le sujet normal. Les lésions du cartilage

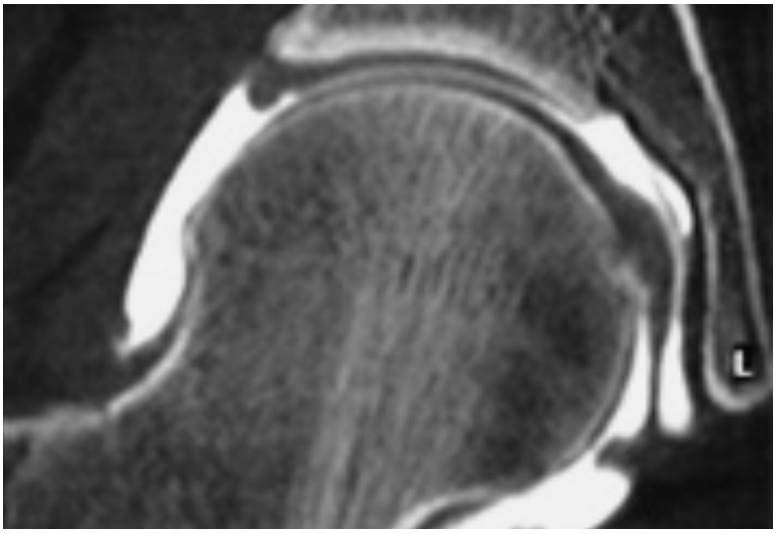


Fig. 5. — Exemple d'arthroscanner de hanche normale (coupe coronale).

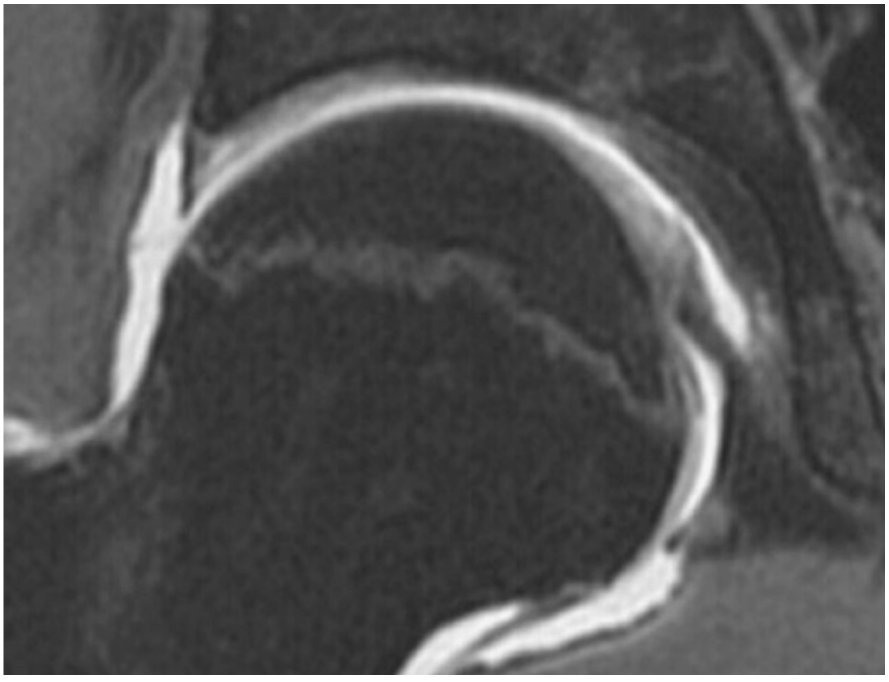


Fig. 6. — Exemple d'arthro-IRM de hanche normale (coupe coronale).

FIG. 7. — Arthroscanner du genou. Coupes axiale et sagittale montrant une fissure du cartilage rotulien.

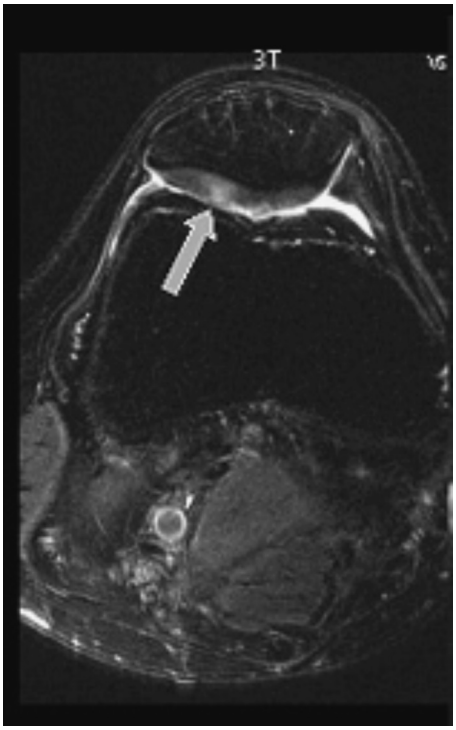


FIG. 8. — Exemple de chondropathie rotulienne (flèche) en IRM 3 Teslas (cliché dû à l'obligeance de Mark Schweitzer)

articulaire peuvent être de nature dégénérative, traumatique, micro-traumatique ou constitutionnelle.

Les lésions cartilagineuses dégénératives peuvent se manifester par un amincissement diffus du cartilage qui sera visible sur les radiographies ou des anomalies plus localisées qui peuvent être visibles en IRM ou qui ne sont mises en évidence que par les examens avec injection intra-articulaire d'un produit de contraste (arthroscanner, arthro-IRM). Les anomalies localisées consistent en des ulcérations (perte de substance) atteignant ou non l'os sous-chondral, des fissures plus ou moins profondes, des amincissements ou simplement des irrégularités de surface (Figure 7). Les ulcérations sont classées en fonction de leur profondeur. Les amincissements diffus ne seront reconnus que si le lecteur a connaissance de l'existence de variations normales de l'épaisseur du cartilage en fonction de la zone articulaire (exemple des gradients d'épaisseur du cartilage du cotyle et de la tête fémorale à la hanche). Paradoxalement, à un stade de début de l'arthrose, le cartilage peut au contraire s'épaissir transitoirement par excès d'hydratation, conséquence de la dégénérescence du collagène. Enfin, à un stade initial, les anomalies peuvent se limiter à une

augmentation de signal dans l'épaisseur du cartilage sans qu'il n'y ait d'anomalie de contour (Figure 8). Les lésions cartilagineuses dégénératives peuvent s'accompagner d'épanchement articulaire, d'ostéophytose et surtout d'anomalie de l'os sous-chondral. En l'absence de traumatisme, un œdème de l'os sous-chondral des condyles du genou indique avec une grande spécificité (87,5 %) la présence d'une ulcération chondrale de plus de 50 % d'épaisseur du cartilage [22].

Les lésions cartilagineuses traumatiques peuvent avoir l'aspect d'ulcérations à bords nets et à angle obtus, de fissures franches plus ou moins profondes ou d'impactions sous-chondrales, selon que le mécanisme traumatique consiste en un cisaillement, une torsion ou une impaction. Elles sont le plus souvent associées à des lésions ligamentaires. L'œdème de l'os sous-chondral est habituellement franc dans les lésions fraîches et profondes par impaction ou cisaillement, plus discret dans les délaminations et les lésions cartilagineuses superficielles.

Au genou, la prévalence et la sévérité des lésions cartilagineuses augmenteraient avec l'âge et l'index de masse corporelle (BMI) [23]. Dans une étude de suivi par IRM sur deux ans, 33 % des lésions cartilagineuses diminuent ou disparaissent tandis que 37 % augmentent de stade [23]. Dans cette étude, l'aggravation est corrélée au sexe féminin, à l'âge et à l'index de masse corporelle [23].

SUIVI DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES DEFECTS CARTILAGINEUX

Plusieurs techniques de réparation sont en développement et nécessitent un suivi évolutif (24).

Les techniques de perforation, abrasion et chondroplastie des défects cartilagineux visent à favoriser la formation de néo-vaisseaux à partir de l'os sous-chondral et l'afflux de précurseurs cellulaires susceptibles de former un cartilage ou un fibrocartilage de substitution à partir du caillot sanguin initial. Ces techniques sont surtout recommandées dans les pertes cartilagineuses de petite taille. L'IRM montre la réaction de l'os sous-chondral puis le remplissage progressif du défect. Dans la transplantation de greffon ostéochondral, plusieurs cylindres constitués de cartilage et de son os sous-chondral sont prélevés dans une partie saine et non portante de l'articulation du même patient et réimplantés dans le défect ostéochondral. L'IRM permet de contrôler le positionnement des greffons, le caractère congruent de la surface cartilagineuse reconstruite, et l'intégration des greffons dans l'os et le cartilage environnant [24]. Après des phases de revascularisation et d'œdème, les greffons retrouvent un signal graisseux normal en six à neuf mois. L'implantation de chondrocytes antologues sous une couverture périostée est une autre technique de comblement des pertes cartilagineuses actuellement difficile à pratiquer en Europe faute de laboratoire agréé pour la culture des chondrocytes.

CONCLUSION

Les progrès de l'imagerie et de l'informatique permettent aujourd'hui d'obtenir des images de haute définition en trois dimensions du cartilage articulaire. Outre ces informations d'ordre morphologique, l'IRM a le potentiel de renseigner sur la composition et la structure du cartilage dans les conditions qui sont actuellement du domaine de la recherche. Ces progrès vont probablement encore s'accélérer dans les prochaines années pour répondre aux besoins d'évaluation des nouveaux traitements médicaux de fond de l'arthrose qui devraient bientôt apparaître.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rubenstein J.D., Kim J.K., Morova-Protzner I., Stanchev P.L., Henkelman R.M. — Effects of collagen orientation on MR imaging characteristics of bovine articular cartilage. *Radiology,* 1993, 188, 219-226.

[2] Mlynarik V., Trattnig S. — Physicochemical properties of normal articular cartilage and its MR appearance. *Invest. Radiol.,* 2000, *35*, 89-594.

[3] Xia Y., Farquhar T., Burton-Wurster N., Lust G. — Origin of cartilage laminae in MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*, 1997, 7, 889-894.

[4] Mow V.C., Fithian DC., Kelly M. — Fundamentals of articular cartilage and meniscus biomechanics. In : Ewing JW, ed.. *Articular cartilage and knee joint function*. New York, NY, Raven Press, 1990, 1-18.

[5] Grunder W., Wagner M., Werner A. — MR-microscopic visualization of anisotropic internal cartilage structures using the magic angle technique. *Magn. Reson. Med.* 1998, *39*, 376-382.

[6] Jeffery A.K., Blunn G.W., Archer C.W., Bentley G. — Three-dimensional collagen architecture in bovine articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Br.,* 1991, *73*, 795-801.

[7] Goodwin D.W., Dunn J.F. — High-resolution magnetic resonance imaging of articular cartilage : correlation with histology and pathology. *Top Magn. Reson. Imaging,* 1998, *9*, 337-347.

[8] Goodwin D.W., Ziam Wadghiri Y., Zhu H., Vinton C.J., Smith E.D., Dunn J.F. —The macroscopic structure of tibial plateau articular cartilage : influence of a characteristic matrix architecture on MRIs. *AJR*., 2004, *182*, 311-318

[9] Mosher T.J., Dardzinski B.J., Smith M.B. — Human articular cartilage : influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2-preliminary findings at 3 T. *Radiology,* 2000, *214*, 259-266

[10] Bredella M.A., Triman P.F.J., Peterfy C.G. *et al*. — Accuracy of T2-weighted fast spin-echo MR imaging with fat saturation in detecting cartilage defects in the knee : comparison with arthroscopy in 130 patients. *AJR.,* 1999, *172*, 1073-1080.

[11] Disler D.G., McCaulay T.R., Wirth C.R., Fuchs M.C. — Detection of knee hyaline articular cartilage defects using fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging : comparison with standard MR imaging and correlation with arthroscopy. *AJR.,* 1995, *165,* 377-382.

[12] Recht M.P., Kramer J., Marcelis S. *et al*. — Abnormalities of articular cartilage in the knee ; analysis of available MR techniques. *Radiology,* 1993, *187*, 473-478.

[13] Eckstein F., Sitteck H., Gavazzenia A., Milz S., Putz R., Reiser M. — Assessment of articular cartilage volume and thickness with magnetic resonance imaging (MRI). *Trans. Orthop. Res. Soc*., 1995, *20*, 194.

[14] Peterfy C.G., Van Dijke C.F., Janzen D. *et al.* — Quantification of articular cartilage in the knee by pulsed saturation transfer and fat-suppressed MRI : optimisation and validation. *Radiology*, 1994, *192*, 485-491.

[15] Peterfy C., White D., Zhao J., Van Dijke C., Genant H. — Longitudinal measurement of knee articular cartilage volume in osteoarthritis. *American College of Rheumatology*. San Diego, 1998.

[16] Gold G.E., Hargreaves B.A., Reeder S.B., Vasanawala S.S., Beaulieu C.F. — Controversies in Protocol Selection in the Imaging of Articular Cartilage. *Seminars in musculoskeletal radiology,* 2005, *9,* 161-172

[17] Recht M.P., Goodwin D.W., Winalski C.S., White L.M. — MRI of Articular Cartilage : Revisiting Current Status and Future Directions. *AJR*., 2005, *185*, 899-914

[18] Dardzinski B.J., Mosher T.J., Li S., Van Slyke M.A., Smith M.B. — Spatial varation of T2 in human articular cartilage. *Radiology*, 1997, *205*, 546-550

[19] Bashir A., Gray M.L., Burstein D. — Gd-DTPA as a measure of cartilage degradation. *Magn. Reson. Med.,* 1996, *36*, 665-673.

[20] Bashir A., Gray M.L., Hartke J., Burstein D. — Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn. Reson. Med.,* 1999, *41*, 857-865.

[21] Chung C.B., Dwek J.R, Beach S., Haghighi P., Puni R., Bydder G.M. Ultrashort T.E. — Imaging Evaluation of the Femorotibial and Patellofemoral Cartilage of the Knee : Imaging Comparison with Histology in 10 Cadaveric Specimens to Establish the Normal and Pathologic MR Appearance of the Deep Layer of Articular Cartilage. *Radiology*, Supplement 2005.

[22] Kijowski R., Staton P., Fine J., De Smet A. — Subchondral Bone Marrow Edema in Patients with Degeneration of the Articular Cartilage of the Knee Joint. *Radiology* : 2006, *238*, 943-949.

[23] Ding G., Cicuttini F., Scott F., Cooley H., Boon C., Jones G. — Natural History of Knee Cartilage Defects and Factors Affecting Change. *Arch. Intern. Med*., *166*, Mar 27, 2006

[24] Recht M., White L.M., Winalski C. *et al*. — MR imaging of cartilage repair procedures. *Skeletal Radiol.,* 2003, *32*, 185-200.

DISCUSSION

M. CLaude-Henri CHOUARD

L'IRM peut-elle vérifier qu'au niveau du site de prélèvement d'un cartilage costal, on assiste avec le temps à une reconstruction du cartilage lorsque le périchondre a été conservé, et saturé ?

La réponse à votre question sera une extrapolation puisqu'il n'existe pas, à ma connaissance, d'étude en IRM des greffes de cartilage costaux. Par assimilation avec ce qui a été observé dans les greffons ostéchondraux transplantés aux genoux, on peut supposer que les images IRM montreraient une vascularisation progressive et un œdème du greffon dans les premiers mois. Après six à neuf mois, le cartilage reprendrait un signal normal (noir en T2 et peu vasculaire).

M. Emmanuel CABANIS

L'utilisation du Gadolinium (en IRM) est-elle par voie IV (mise en évidence d'une néovascularisation sur greffon par exemple), ou aussi, par voie intra-articulaire, comme l'iode en scanner RX (« arthro-scanner ») ? L'apport du 3-Tesla est-il aussi important pour l'évaluation de l'os sous-chondral que pour le cartilage ?

L'arthro-IRM est habituellement obtenue par injection intra-articulaire de gadolunium (arthro-IRM directe). Le contraste avec le cartilage est alors excellent. Il est aussi possible d'obtenir une arthro-IRM en injectant le gadolinium par voie intraveineuse, puis en demandant au patient de mobiliser activement son membre afin d'augmenter le flux sanguin et la sécrétion du gadolinium par la membrane synoviale dans le liquide articulaire (arthroIRM indirecte). L'IRM 3 Teslas donne un contraste (rapport signal sur bruit) supérieur à celui de l'IRM 1,5 Teslas du fait de l'augmentation du champ magnétique. Ceci est particulièrement important pour l'imagerie fonctionnelle rapide du cerveau notamment et pour l'imagerie très fine, du cartilage par exemple. L'avantage est moins certain pour l'os sous-chondral car le gain en résolution spatiale est contrecarré par une augmentation de l'artéfact de déplacement chimique qui est majoré à 3 Teslas.

M. Patrice QUENEAU

Quelles sont les utilisations actuelles de l'arthro-scanner et de l'arthro-IRM dans le bilan pré-opératoire de la mise en place d'une prothèse de hanche ou d'une prothèse du genou, pour ne prendre que ces deux exemples courants, à l'heure où sont mises en place en France actuellement annuellement environ 80 000 prothèses de hanches et 40 000 prothèses de genou ? Quel est le coût d'un arthro-scanner et d'un arthro-IRM ?

En routine, clinique des radiographies simples bien faites suffisent comme complément de l'interrogatoire et de l'examen clinique du patient dans l'immense majorité des cas. Dans quelques cas cependant où les radiographies donnent un résultat équivoque, l'arthro-scanner (de préférence à l'arthro-IRM) sera utile pour confirmer l'importance des lésions cartilagineuses. On peut en même temps profiter de la ponction articulaire nécessaire pour injecter le produit de contraste pour faire un test anesthésique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1475-1477, séance du 24 octobre 2006

Conclusion

Charles-Joël MENKÈS*

L'arthrose a longtemps été le parent pauvre de la rhumatologie, l'attention étant plutôt focalisée sur les maladies inflammatoires systémiques et sur la pathologie auto-immune.

Les exposés que nous venons d'entendre démontrent à l'évidence que les choses ont bien changé. L'arthrose n'est pas seulement une maladie du cartilage, elle touche l'ensemble des structures articulaires, l'os, la synoviale et le cartilage selon un mécanisme complexe qui commence à être élucidé. Maladie plurifactorielle, son expression clinique est très variable d'un malade à l'autre et son évolution faite de poussés et de rémissions est souvent imprévisible et très lente. C'est dire la difficulté de reconnaître l'efficacité d'un traitement préventif ou curatif.

Il faut d'emblée insister sur l'intérêt, la qualité et le côté novateur, reconnu, des travaux de l'équipe de Nancy, dirigée par Patrick Netter, dont une partie vient d'être présentée.

La perte de l'homéostasie du cartilage, de la synoviale et de l'os sous-chondral est provoquée principalement par une production locale de cytokines inflammatoires comme l'IL-1β, par les chondrocytes et les synoviocytes qui favorisent à la fois la dégradation des constituants matriciels par les métalloprotéases et l'inhibition de leur biosynthèse. Pour tenter de maintenir ou de rétablir l'homéostasie du cartilage, Jacques Magdalou *et coll.* ont privilégié l'étude des enzymes de biosynthèse des constituants matriciels dont les glycosyltransférases chondrocytaires qui réalisent l'assemblage étape par étape et de façon coordonnée des glycosaminoglycanes, macromolécules polysaccharidiques constituant des protéoglycanes. Parmi les multiples glycosyltransférases, la glucuronosyltransférase-1 (GlcAT-1) est capable de s'opposer à la déplétion en protéoglycanes provoquée par IL-1β dans le cartilage. Des expériences de répression ou au contraire de surexpression de l'enzyme dans des chondrocytes et des explants de cartilage de rat ont montré son importance physiologique dans la biosynthèse des glycosaminoglycanes. Ces travaux ouvrent la voie à la mise au point de substances capables de restaurer la matrice cartilagineuse.

Daniel Herbage a rappelé qu'en 1994, Lars Peterson et Mats Britberg ont suscité un immense intérêt en proposant de traiter certaines lésions du cartilage par une greffe

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

de chondrocytes autologues, prélevés chirurgicalement, permettant le développement d'un néo tissu hyalin. En fait cette technique est réservée à des lésions très limitées, chez des sujets jeunes, conséquence d'accidents sportifs ou d'ostéochondrite. De nouvelles techniques ont été développées basées sur les principes de « l'Ingénierie tissulaire ». On utilise, à la fois, des biomatériaux divers comme matrices tridimensionnelles de support de cellules à implanter qui peuvent être des chondrocytes ou des cellules souches mésenchymateuses et des facteurs de croissance. L'emploi conjoint de ces deux facteurs favorise l'expression du phénotype différencié des chondrocytes qui peuvent, ainsi, retrouver toute leur activité. L'application de cette méthode au traitement de lésions arthrosiques diffuses est encore du domaine de la recherche.

L'arthrose n'est pas une maladie inflammatoire mais des cytokines de l'inflammation, comme l'IL-1β et le TNFα sont impliquées à côté des écosanoïdes et des radicaux libres dérivés de l'oxygène. Xavier Chevalier *et coll.* ont fait le point sur l'utilisation possible d'anti-TNFα dans de situations cliniques très particulières et surtout sur les premiers résultats, nuancés, de l'injection intra-articulaire de l'antagoniste de l'IL-1β (IL-1ra). Ils ont évoqué également la thérapie génique, qui comme la thérapie cellulaire est encore du domaine expérimental, mais laisse espérer un progrès thérapeutique.

Pour Bernard Terlain *et coll.*, l'arthrose pourrait être une maladie systémique liée à des anomalies lipidiques entraînant un dysfonctionnement articulaire. Cette atteinte est attribuée à la leptine qui en synergie avec les cytokines pro-inflammatoires a une action néfaste sur les chondrocytes par la libération d'oxyde nitrique (NO). La leptine et les adipokines, secrétées par les adipocytes, permettent de faire le lien entre obésité et arthrose. Les produits capables de moduler les adipokines pourraient avoir un rôle thérapeutique intéressant.

La détérioration ostéo-articulaire peut-être telle que seul le remplacement de ces structures est envisageable. Yves Tropet *et coll.* ont obtenu de bons résultats chirurgicaux grâce à une technique de greffe ostéocartilagineuse costale qu'ils ont mis au point, pour le traitement de la rhizarthrose, de l'arthrose du poignet, des cals vicieux du radius distal et de certaines pertes de substance des doigts.

L'imagerie radiologique a une importance capitale pour le diagnostic et le suivi de l'arthrose. Jean-Denis Laredo a montré tout l'intérêt de l'IRM qui permet non seulement d'évaluer l'état du cartilage et son volume mais aussi de préciser l'état de l'ensemble des structures articulaires. Pour le rhumatologue, l'IRM est devenue un outil indispensable et il serait hautement souhaitable que les services hospitaliers puissent avoir un accès facile aux appareils à bas champ magnétique, peu encombrants et bien adaptés aux articulations périphériques.

L'arthrose est bien caractérisée par une atteinte du cartilage, mais on accorde un rôle de plus en plus important à l'os, notamment à l'os sous-chondral dont les ostéoblastes stimulent la production de métalloprotéases par les chondrocytes et inhibent la synthèse des aggrécanes.

Actuellement, à côté du traitement symptomatique de la douleur ou des médicaments à action lente dont l'intérêt clinique est encore discuté, on fait une large place au traitement non-médicamenteux basé sur l'exercice physique, la perte de poids et les orthèses. Certains facteurs de risque ne peuvent guère être modifiés comme la génétique, l'âge, le sexe féminin, l'état osseux. Une prévention efficace, par contre, peut-être faite en luttant contre l'obésité, en faisant régulièrement des exercices physiques et en entretenant la force musculaire tout en évitant le surmenage articulaire lié au travail ou à certaines activités sportives. L'éducation du malade permet d'appliquer au mieux ces directives. Malheureusement, malgré les progrès déjà réalisés et en attendant ceux qui sont à venir, le traitement ultime de l'arthrose reste chirurgical. Le remplacement prothétique d'une articulation portante détériorée peut être indiqué jusqu'à un âge avancé en raison de l'amélioration extraordinaire de la qualité de vie qu'elle peut apporter et des progrès de la chirurgie.

DISCUSSION

M. Bernard PESSAC

Quel est l'effet de l'acide hyaluronique « cross-linked » tel que la hyaluro, sur les douleurs et la symptomatologie des arthroses et conditions similaires. ?

L'acide hyaluronique injecté dans l'articulation, est efficace sur les symptômes de l'arthrose. Il est indiqué à un stade où la détérioration articulaire est encore limitée. Sa durée d'action est variable, mais plus longue que celle des simples infiltrations de corticoïdes. L'indication de ce traitement a été récemment étendue du genou aux autres articulations.

M. Jean-Baptiste PAOLAGGI

Y a-t-il un trouble spécifique du cartilage dans les maladies primitives du cartilage comme la polychondrite atrophiante ou la chondrocalcinose primitive ?

La polychondrite atrophiante atteint essentiellement les cartilages de l'oreille, du nez et de l'arbre trachéo bronchique. L'examen du cartilage après biopsie montre une infiltration de cellules inflammatoires, au début, avec des dépôts d'immunoglobulines. Dans certains cas on peut mettre en évidence des anticorps anti- collagène II et anti-matrilline-1. La chondrocalcinose est liée à un dysfonctionnement du chondrocyte. Dans certains cas, une anomalie du gène ANK a été mise en évidence. Elle est responsable de l'accumulation du pyrophosphate inorganique avec formation, dans le cartilage, de cristaux de pyrophosphate de calcium. Cette calcification cartilagineuse est souvent bien tolérée, notamment chez les sujets âgés. Elle peut être responsable d'accès inflammatoires aigus articulaires (pseudo-goutte) et s'associer à des lésions arthrosiques extensives et à évolution rapide.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1479-1493, séance du 10 octobre 2006

Communication

Appareil génital féminin et sport de haut niveau

Mots-clés : Appareil génital féminin/traumatismes. Incontinence urinaire. Anorexie. Aménorrhée. Leptine. Ostéoporose. Sports

The female urogenital system and high level sports

Key-words (Index medicus) : Genitalia, Female/Injuries. Urinary incontinence. Anoxeria. Amenorrhea. Leptin. Osteoporosis. Sports.

Gilles CREPIN*, Jacques BISERTE**, Michel COSSON***,
Franck DUCHENE**

RÉSUMÉ

Le retentissement sur l'appareil génital féminin du sport de haut niveau, synonyme de compétition et de performance, se manifeste à plusieurs niveaux : les traumatismes périnéaux sont rares et en général spécifiques de sports bien précis : empalement ou hydrotubation dans le ski nautique, induration nodulaire périnéale des cyclistes, périnée des cavalières. L'incontinence urinaire d'effort se retrouve dans tous les sports qui sollicitent puissamment la paroi abdominale et provoquent une augmentation brutale et répétée de la pression intra-abdominale très supérieure à la résistance du plancher périnéal. La mise en évidence de l'incontinence passe par un interrogatoire médical méticuleux et permet de proposer des mesures thérapeutiques et préventives éprouvées dans les formes habituelles d'incontinence. Les troubles neuro-hormonaux traduisent l'importance des contraintes liées aux conditions d'entraînement et de préparation, à la nature du sport exercé, aux exigences de compétition et de performance mais aussi et surtout à l'âge de l'athlète. A l'extrême, peut se constituer « la triade des sportives adolescentes » (F.A.T. des anglo-saxons) qui associe des troubles du comportement alimentaire peu éloignés de l'anorexie mentale, une aménorrhée et une ostéoporose comme lors de la ménopause. Ces manifestations peuvent être à l'origine de complications ostéo-articulaires sévères touchant les os longs et la colonne vertébrale. Même si le mécanisme intime n'est pas encore précisément connu, il fait intervenir en plus des désordres énergétiques des modifications du comportement cortical et hypothalamique et des perturbations du GnRh, de la leptine et des estrogènes. La prévention de ces troubles requiert une prise en charge personnalisée par des équipes pluri-disciplinaires

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.
** Service d'Urologie, C.H.R.U. de Lille 59037 Lille Cédex.
*** Hôpital Jeanne de Flandre, 59037 Lille Cédex.

Tirés-à-part : Professeur G. Crepin, adresse ci-dessus.
Article reçu le 6 juin 2005, accepté le 30 janvier 2006.

réunissant tous les acteurs qui agissent autour de l'athlète, un suivi médical régulier, une sensibilisation de l'environnement familial et une responsabilisation argumentée de toutes les sportives et particulièrement des plus jeunes d'entre elles.

SUMMARY

High-level competition sports can have a variety of negative effects on the female urogenital apparatus. Perineal trauma is rare and is usually associated with certain sports (impalement or hydrotubation during water-skiing, indurated perineal nodules in racing cyclists, and horse-riders' perineum). Effort incontinence is seen in all sports involving abrupt repeated increases in intra-abdominal pressure that may exceed perineal floor resistance. Sportswomen should be questioned about possible incontinence and be informed of preventive and therapeutic measures.

Les manifestations d'enthousiasme et d'exaltation observées lors des grandes compétitions sportives et des remises de trophée masquent non seulement d'énormes sacrifices mais souvent de cruelles réalités touchant l'intégrité physique, psychologique ou morale avec des conséquences organiques et fonctionnelles insoupçonnées.

Nous nous sommes intéressés au retentissement sur l'appareil génital et urinaire des sports de haut niveau où les exigences de compétition sont extrêmes en nous limitant exclusivement aux effets directs des composantes naturelles du sport (entraînement, compétition, exploits...) et en excluant deux situations qui justifieraient leur propre développement : la grossesse et le dopage.

Qu'entendre par sport de haut niveau ? Il s'agit en fait de toutes les disciplines sportives qui sont exercées individuellement ou en équipe dans un esprit de compétition et qui requièrent de la part des sportives un dépassement permanent de soi même avec l'objectif de performance, de record ou de victoire.

Toutes ces situations ont en commun d'exiger :

— des capacités physiques optimales
— des aptitudes à affronter et à préparer les confrontations avec d'autres adversaires ou des performances déjà établies.
— un équilibre psychologique entre l'environnement, la vie sportive et la vie personnelle.

Les incidences sur l'appareil génital féminin peuvent s'envisager selon trois rubriques :

— les risques traumatiques
— les déséquilibres de la statique pelvienne
— les désordres neuro-hormonaux

LES TRAUMATISMES DE L'APPAREIL GÉNITAL FÉMININ

Il s'agit de situations rares voire anecdotiques qui peuvent s'observer dans certains sports.

Les délabrements périnéaux et vaginaux

En dehors des accidents par impact direct et par empalement [1, 2] sur le périnée, le ski nautique offre une situation particulière. Lors des chutes à grande vitesse, le contact du périnée avec la surface de l'eau se fait à des pressions énormes de l'ordre de 6 à 8 bars. Si la coque de protection n'a pas joué son rôle, on assiste à l'irruption dans le rectum et/ou le vagin d'eau à très forte pression. Ainsi peuvent se constituer des délabrements majeurs du sphincter anal avec incontinence anale secondaire, des perforations recto-sigmoïdiennes avec complications péritonéales, plus spécifiquement chez la femme des désinsertions du dôme vaginal, des ruptures des artères cervico-vaginales et utérines avec hémorragies graves. La littérature fait peu état de ces situations mais nous avons été personnellement confrontés dans le cadre d'une expertise à un tel incident ayant gravement menacé la vie d'une jeune femme.

L'induration nodulaire périnéale

Elle réalise une authentique lésion kystique à paroi fibreuse rencontrée chez les coureurs cyclistes, communément appelée « troisième testicule » ou « testicule accessoire ». Même s'il s'agit d'une lésion spécifiquement masculine, elle a été décrite chez les femmes cyclistes [3]. Cette lésion se traite de préférence par exérèse chirurgicale d'emblée en raison des risques infectieux éventuellement aggravés par les infiltrations de corticoïdes qui auraient toutefois leur place au tout début.

Le périnée des cavalières

Cette particularité anatomique est bien connue des gynécologues obstétriciens car elle peut être à l'origine de dystocies basses ou de lésions traumatiques étendues du périnée lors de l'accouchement en raison de modifications chroniques provoquées par l'équitation : hypertrophie des muscles élévateurs, fibrose périnéale. Elle trouve sa solution dans l'analgésie péridurale et l'épisiotomie.

LES TROUBLES DE LA STATIQUE PELVIENNE

Ils se répartissent en fréquence très inégale en :

— incontinence urinaire d'effort
— prolapsus génitaux

Incontinence urinaire de la sportive

On admet en général que le risque d'incontinence urinaire d'effort est majoré en cas de pratique sportive.

On considère que ce risque est multiplié par deux par rapport à un groupe d'âge égal et à statut hormonal équivalent mais non sportif [4].

Ce problème concerne non seulement les sportives de haut niveau ou de niveau national universitaire ou régional mais aussi les professionnels du sport (professeur de gymnastique, professeur d'aérobic ou même femme soldat...). Et le quart d'entre-elles se dit réellement gêné par ce problème [5-8].

Seuls Bo et Borgen comparant 660 athlètes féminines de haut niveau à 765 non sportives ne retrouvent pas de différence significative en terme d'incontinence urinaire d'effort (41 % contre 39 % respectivement) mais seulement 4 % des athlètes avaient déjà accouché contre 33 % des non sportives [9]. Mais le risque dépend du type d'activité réalisée : il est plus important dans les activités dites « à fort impact » (par ordre décroissant de risque : gymnastique, aérobic intensif, trampoline, sport de combat, basket ball plus que volley ball, athlétisme et en particulier courses de haie). Le tennis qui s'accompagne d'une hyperpression abdominale très importante lors de certains gestes est aussi à considérer comme des sports à haut risque d'incontinence urinaire d'effort.

Ces sports sont en effet caractérisés par des impacts au sol brutaux associés à des efforts violents. Les sports s'accompagnant d'une violente hyperpression abdominale (haltérophilie par exemple) sont également à risque. A l'opposé des activités telles que la natation, le cyclisme ou le golf comportent peu de risque. Dans les activités à risque l'incontinence urinaire d'effort peut entraîner un arrêt de l'activité dans 20 % des cas, un changement de discipline sportive dans 18 % des cas ou tout simplement le port de protection dans 55 % des cas [8].

La prise en charge de cette incontinence est donc nécessaire et doit permettre la poursuite de l'activité sportive sans compromettre la qualité de vie, en particulier sexuelle et obstétricale de ces femmes jeunes et souvent nullipares.

Le mécanisme de l'incontinence urinaire d'effort de la sportive n'est pas différent de celui de l'incontinence urinaire d'effort banale. Les fuites d'urines sont dues à une hyperpression abdominale se répercutant sur une vessie et un urètre dont le support par le plancher périnéal est altéré : c'est la théorie du hamac urétro-vésical de De Lancey. Les sports à risque provoquent en effet une hyperpression abdominale soit chronique soit aigue et des efforts violents plus ou moins brefs qui entraînent des traumatismes répétés sur le plancher périnéal (dont la pression peut aller jusqu'à quatre fois le poids corporel) [10].

Cependant il pourrait exister une prédisposition individuelle : une étude a, par exemple, mis en évidence chez certaines sportives une incontinence toute relative du sphincter strié de l'urètre. Cette même étude mettait également en évidence une hyperlaxité articulaire qui pouvait éventuellement faire suspecter une anomalie du tissu conjonctif. Ainsi certaines gymnastes particulièrement souples choisies ou sélectionnées par cette souplesse, seraient-elles plus exposées à l'apparition d'une incontinence urinaire d'effort [6]. De même les possibilités d'absorption plus ou moins efficaces de l'impact par le plancher périnéal pourraient également intervenir :

l'existence d'une forte corrélation entre la diminution de la flexibilité du pied et l'incontinence urinaire d'effort chez des athlètes nullipares va dans le sens de cette anomalie préexistante [11]. Par contre, il ne semble pas que la pratique régulière et intensive d'activités sportives à fort impact expose à un taux nettement plus élevé d'incontinence cliniquement significative ultérieurement ; mais cette enquête n'a été réalisée que chez des athlètes de niveau olympique et devrait probablement être vérifiée parmi d'autres catégories de sportives [12].

Le traitement de l'incontinence urinaire de la sportive — traitement qui ne doit être proposé que si la gêne le nécessite — doit permettre la poursuite et/ou la reprise plus ou moins rapide, de l'activité sportive en question. Il ne doit pas compromettre la qualité de vie sexuelle et future ni les possibilités de maternité et d'accouchement par voie naturelle [13].

Les premières options sont conservatrices, en particulier par la rééducation pelvi-périnéale éventuellement associée à l'utilisation de tampons vaginaux ou d'obturateurs urétraux. Mais ces mesures suffisent rarement en cas d'incontinence urinaire importante ce qui peut alors justifier une prise en charge chirurgicale faisant appel aux techniques récentes mini-invasives (bandelette type TVT ou transobturatrice) même si le manque de recul de ces techniques nouvelles (concernant la pérennité du résultat et l'absence d'incidence sur les grossesses ultérieures) doivent rendre encore prudent.

La prévention est donc indispensable. Elle repose sur l'information des sportives et de leur encadrement en particulier pour celles qui pratiquent les sports à risque. Dans une enquête réalisée en 1992 auprès de 155 élèves gymnastes de Clermont Ferrand plus de un sur deux se montrent intéressées par ce sujet et notamment sur la rééducation périnéale [14]. Dans les activités à risque, l'intégration d'un programme d'éducation périnéale devrait être recommandée avec des résultats probablement d'autant plus intéressants qu'il s'adresse à des sportives habituées à un entraînement musculaire et à une discipline rigoureuse.

De même le dépistage des facteurs congénitaux prédisposants et le repérage des exercices à risque devraient être favorisés. Des conseils peuvent être également donnés aux sportives : vidange vésicale avant l'exercice sportif en cause (ce que beaucoup de sportives pratiquent déjà spontanément) et recommandation de ne pas recourir à une restriction hydrique trop importante peu compatible avec leur activité.

Le prolapsus génital

Très curieusement, si l'incontinence urinaire est parfaitement identifiée et documentée, les cas de prolapsus rapportés sont extrêmement rares. L'explication réside vraisemblablement dans le fait que la grande majorité des athlètes n'a pas eu de maternité alors que l'accouchement constitue le facteur déterminant des ptôses génitales. Cependant, il n'est plus rare que des championnes du monde ou des

championnes olympiques reprennent la compétition après une première grossesse. C'est chez elles qu'il convient de se montrer particulièrement vigilant quant à la reprise de l'entraînement en privilégiant en premier lieu la rééducation périnéale et en l'harmonisant avec la rééducation abdominale qui peut apparaître aux athlètes comme primordiale et prioritaire.

La même vigilance doit s'exercer chez les professeurs de sport et les entraîneuses sportives.

LES INCIDENCES NEURO-HORMONALES

Elles trouvent toutes leur originalité dans les circonstances de survenue, les manifestations cliniques en cascade, l'importance de la prévention.

Les circonstances de survenue

Ces troubles menacent toutes les sportives en raison des contraintes particulières du sport de compétition :

— entraînement intensif au long cours
— efforts physiques majeurs répétés
— stress de la compétition
— recherche de performances
— obsession du résultat

Certaines disciplines sportives sont plus exposées quand s'ajoutent des exigences pondérales tels :

— les sports artistiques (gymnastique, patinage, plongeon, natation synchronisée) où « l'apparence » joue un rôle dans la notation du jury.
— les sports d'endurance (course de fond, cyclisme, triathlon)
— les sports à catégorie de poids (judo, karaté)

Toutes ces contraintes sont rarement isolées mais au contraire le plus souvent associées entre elles avec une prépondérance pour certaines associations :

— efforts physiques intenses répétés au long cours
— exigence pondérale et diététique draconienne
— pression psychologique renforcée par des compétitions répétées.

Enfin, le retentissement sur l'appareil génital féminin est d'autant plus marqué qu'il concerne de très jeunes filles en phase pré-pubertaire, c'est-à-dire à une période ou l'équilibre hormonal est instable, fragile et très sensible aux influences extérieures.

Les manifestations cliniques

Ce retentissement sur l'appareil génital s'effectue par l'intermédiaire du cortex cérébral en provoquant une inhibition progressivement totale des noyaux hypothalamiques (arcuate nucleus) responsables de la stimulation cyclique de l'hypophyse et des gonades. Quelquefois même avant d'avoir ovulé, les ovaires sont mis en veille fonctionnelle avec anovulation et carence hormonale notamment estrogénique.

En période péri-pubertaire

On assiste à de profonds bouleversements physiologiques tant sur le plan génital que sur la croissance liée à des facteurs endocriniens, environnementaux et notamment nutritionnels.

La GH via la sécrétion de l'IGF1 constitue le régulateur essentiel de la croissance à cette période.

La GH est stimulée ou régulée par les hormones sexuelles en particulier les stéroïdes, par l'alimentation surtout protidique, les facteurs psychologiques et l'exercice physique. On sait par exemple qu'une activité physique modérée (moins de six à sept heures par semaine) stimule la sécrétion de GH et d'IGF1.

Le pic de masse osseuse est soumis aux mêmes influences hormonales nutrionnelles et génétiques. La GH et L'IGF1 jouent aussi un rôle essentiel de même que l'estradiol et l'apport calcique. L'activité musculaire est stimulante sous réserve d'être modérée. Par contre toute activité supérieure à huit heures par semaine doit être considérée comme excessive chez l'enfant et l'adolescente [25]. Elle peut retentir sur la croissance à la puberté si les apports alimentaires sont insuffisants pour compenser les dépenses énergétiques. Certains sports qui exigent un contrôle sévère du poids peuvent remplir ces conditions délétères telles la gymnastique, la danse, la lutte ou la course de fond [33].

Chez les gymnastes, différentes études ont montré un ralentissement de croissance à partir de dix ans ainsi qu'un retard pubertaire [30-31].

Le retentissement clinique de ces troubles hormonaux sur l'axe gonadotrope se traduit par :

— retard pubertaire
— absence ou instabilité de l'ovulation responsable d'insuffisance lutéale
— irrégularité menstruelle avec oligospagnioménorrhée (trois à six cycles par an), aménorrhée, (un cycle ou moins par an), absence de règles pendant six mois consécutifs.
— infertilité le cas échéant.

Chez l'adolescente et la jeune femme : la triade de l'adolescente sportive (female Athlete triad) [15-17]

Décrite en 1992 par l'American College of Sports Medecine sous l'appellation de Female Athlete Triad (F.A.T.), elle se traduit par des symptômes qui apparaissent dans un ordre chronologique avec des effets en cascade :

— troubles du comportement alimentaire,

— aménorrhée,

— ostéoporose.

Les troubles du comportement alimentaire [18-22]

Ils sont le plus souvent liés à la nécessité d'une réduction parfois drastique du poids pour l'exercice de la discipline à laquelle s'ajoutent de possibles dérives personnelles en rapport avec l'âge de la sportive, sa structure psychologique, l'intensité et la fréquence de l'entraînement, le début de l'orientation sportive par rapport à la puberté sans oublier l'environnement au sens le plus large du terme (famille, entraîneurs...).

Les moyens pour obtenir cette perte de poids sont bien connus puisque ce sont les mêmes que dans l'anorexie mentale. Ils conduisent à des comportements déviants souvent incontrôlés. Dans une étude [23] publiée en 1987 par Dummer et portant sur 487 nageuses âgées de neuf à dix-huit ans, on retrouve les régimes restrictifs (77 %), les vomissements (flipping) (12,5 %), les laxatifs (2,5 %), les diurétiques (1,5 %).

Chez les athlètes féminines, les désordres alimentaires se situent entre 15 et 62 % et se rencontrent notamment dans les sports d'apparence (gymnastique, patinage, sport équestre, danse...) [23, 24].

Ces pratiques de restriction pondérale ont amené certains auteurs à établir une relation avec la réduction significative de la taille et du poids des championnes olympiques de gymnastique entre 1976 et 1992 (48,1 kg et 1,61 mètres en 1976 pour 37,6 kg et 1,44 mètres en 1992). Cette interprétation doit cependant être nuancée par le fait qu'actuellement les figures imposées dans cette discipline exigent des athlètes, de petit gabarit, sélectionnées sur des critères morphologiques et non modelées par des facteurs alimentaires.

L'aménorrhée

Les mêmes mécanismes évoqués pour les désordres alimentaires sont à l'origine de l'aménorrhée. En outre, tous les résultats [23, 24] montrent l'implication forte de désordres nutritionnels (déficit nutritionnel global par rapport aux dépenses énergétiques, déficit quantitatif en apport lipidique et protéique) sans sous estimer les autres facteurs et notamment l'intensité et la durée des efforts physiques comme dans le jogging [17].

On retrouve aussi en permanence des anomalies de l'axe gonadotrope :

— réduction de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH (Sultan) [25],
— suppression des sécrétions cycliques de FSH et de LH,
— diminution importante de la sécrétion de leptine (hormone du tissu adipeux), trois fois moins élevée chez les athlètes que chez les sédentaires [26-28].

Toutes ces perturbations aboutissent à une absence de maturation folliculaire, une anovulation, une insuffisance lutéale et un déficit estrogénique important. Cette aménorrhée est réversible à l'arrêt des facteurs responsables et notamment après régularisation alimentaire et énergétique et constante après un an. S'y surajoutent d'autres conséquences endocriniennes (hypercorticisme, diminution de l'IGF1, diminution de T3) [25].

Les pilules mixtes estroprogestatives actuelles rétablissent un pseudo cycle menstruel artificiel et maintiennent une estrogénie à minima notamment avec les pilules les plus couramment utilisées et faiblement dosées à 30 μg d'estrogène.

L'ostéoporose

C'est la conséquence de l'hypoestrogénie prolongée qui agit comme dans la ménopause en provoquant une ostéopénie suivie d'une ostéoporose avec comme conséquences chez les jeunes athlètes :

— tassements vertébraux,
— fractures de contrainte,
— scoliose,

malgré l'effet positif de l'entraînement physique et du développement musculaire.

L'incidence de telles anomalies ou accidents est significative pour de nombreux auteurs et plus marquée pour certains sports comme les courses à pieds, les danses de ballet ou la différence de pourcentage des fractures de contrainte passe d'environ 20 % pour les athlètes réglées à environ 60 % pour les athlètes aménorrhéiques. La durée de l'aménorrhée est un facteur déterminant. Par contre, les études n'ont pas définitivement établi de corrélation entre fracture et densité osseuse.

Enfin, Warren établit une relation entre l'incidence des fractures et l'âge des premières règles [29].

Evolution

Tous les auteurs signalent une réversibilité de ces troubles sous réserve de la suppression des facteurs contraignants aussi bien alimentaires que psychologiques. En particulier dans l'année qui suit la reprise d'un comportement normal les règles réapparaissent.

Le traitement de ces troubles neuro-hormonaux

Il peut faire appel à une estrogénothérapie de substitution.

Elle vise à rétablir une estrogénie voisine de la normale mais les résultats sont divergents. En outre, l'utilisation d'estrogènes fait craindre aux athlètes un retentissement négatif — sans fondement — sur leurs performances sportives. Les pilules estroprogestatives ont leur place puisqu'elles apportent le minimum efficace d'estrogènes tout en garantissant un effet contraceptif. Leur efficacité sur l'ostéoporose est discutée avec des enquêtes peu nombreuses et discordantes quant à l'impact sur la densité osseuse.

L'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) considérée comme un produit dopant illicite comme les anabolisants n'a pas sa place dans ce traitement.

Les bi-phosphonates ont fait l'objet d'expérimentation sans résultat définitif.

La prévention

En fait, seules les mesures préventives visant à un compromis entre les exigences sportives quelles qu'elles soient et un équilibre alimentaire et psychologique sont de nature à éviter ces situations infiniment regrettables et même tout à fait inacceptables s'agissant de jeunes voire de très jeunes filles. Elles doivent prendre notamment en compte l'âge des sportives à leur début [29], leur statut pubertaire, la durée hebdomadaire, l'intensité et le rythme des entraînements, la fréquence et la répétition des compétitions.

Ces mesures préventives passent en outre par une information et des règles de bonne conduite applicables à tous les échelons de l'exercice sportif qu'il s'agisse des responsables de club, des fédérations sportives, des entraîneurs, des médecins de club, des diététiciens, des psychologues, des sponsors, en un mot de tous ceux qui de près ou de loin accompagnent la jeune sportive. Il faut insister sur le rôle déterminant des parents qui doivent non seulement les protéger des sollicitations voire des influences mercantiles mais être concernés par les mesures auxquelles sont soumises leurs adolescentes.

Les recommandations les plus fortes concernent :

— l'équilibre et le régime alimentaires établis et suivis par des nutritionnistes et des diététiciens professionnels,
— les conditions des entraînements tant en ce qui concerne l'intensité des séances que du temps cumulé par semaine (ne pas dépasser huit heures pas semaine avant la puberté). Quand elles ne sont pas respectées, les risques d'incidents sont fortement majorés,
— la limitation des compétitions,

— l'encadrement psychologique est tout aussi essentiel et nécessite la coopération active de l'encadrement familial avec l'aide de professionnels,
— le contrôle d'influence des coachs, de la médiatisation et de ses éventuelles conséquences mercantiles,
— la mise en place d'une coordination efficace entre tous les acteurs et responsables des sports de haut niveau, qu'il s'agisse des clubs, des fédérations, des institutions spécialisées s'unissant dans une même préoccupation autour de la sportive avec une place particulière pour le médecin. Celui-ci reste le recours obligé pour l'écoute délicate des problèmes gynécologiques de l'adolescente et la mise en œuvre de mesures thérapeutiques.

Toutes ces dispositions ne peuvent à elles seules suffire. Elles supposent une information éclairée, une participation consentante et une responsabilisation de tous les instants des athlètes et surtout des plus jeunes d'entre elles. Elles visent à éviter et à condamner un acharnement qui confine parfois à l'esclavage sportif au profit d'un esprit de compétition sain toujours animé par des principes élémentaires de précaution et plus simplement par le bon sens.

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Françoise Fraisse et Madame le Docteur Maitre, Département Médical, Institut National du Sport et de l'Education Physique, 11 Avenue du Tremblay, 75012 PARIS pour leur précieuse collaboration et la richesse de leur expérience.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Higgins J.R.A. — A case of penetrating abdominal trauma following an accident on anartificial ski slope. *Injury*, 1987, *8*, 342.

[2] Moran C.G., Morgan R.H. — Letter to the editor. *Injury*, 1988, *19*, 48.

[3] Steiner E., Chague A., Cros G. — Le « troisième testicule » du cycliste, chez la femme aussi. *La presse méd.*, 1989, *18*, 361 (biblio).

[4] Elleuch M.H., Ghattassi I., Guermazim, Lahiani J., Kassis M., Dammak J. — L'incontinence urinaire chez la femme sportive nullipare. Enquête épidémiologique. A propos de 105 cas. *Ann. Readapt. Med. Phys.*, 1998, *41*, 479-84.

[5] Bo K., Moehlum S., Oseid S., Larsen S. — Prevalence of stress urinary incontinence among physically active and sedentary females students. *Scand. J. Sports Sci.*, 1989, *11*, 113-6.

[6] Bo K., Siten R., Kulseng-Hanssen S., Kristofferson M. — Clinical and urodynamic assessment of nulliparous young women with and without stress urinary incontinence symptomas : a case control study. *Obstet. Gynecol.*, 1994, *84*, 1028-32.

[7] Nygaard I.E., De Lancey J.O.L., Arnsdorf L., Murphy E. — Exercise and incontinence. *Obstet. Gynecol.*, 1990, *75*, 848-51.

[8] Nygaard I.E., Thomson F.L., Svengalis S.L., Albright J.P. — Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstet Gynecol.*, 1994, *84*, 187-7.

[9] Bo K., Borgen J.S. — Prevalence of stress and urge urinary incontinence in elite athletes and controls. *Med. Sci. Sports Exerc*., 2001 nov, *33* (*11*), 1797-802.

[10] Kulpa P. — Conservative treatment of urinary stress incontinence. *The physician and sportemedecine*, 1996, *24 (*7).

[11] Nygaard I.E., Glowacki C., Saltzman C.L. — Relationship betweenfott flexibility and urinary incontinence in nulliparous varsity athletes. *Obstet. Ecol*., 1996, *87*, 1049-51.

[12] Nygaard I.E. — Does prolonged high-impact activity contribute to later urinary incontinence ? A retrospective cohort study of female Olympians. *Obstet. Gynecol*. 1997, *90*, 718-22.

[13] Fatton B. — Faut-il opérer d'une incontinence urinaire d'effort une femme sportive ? *Correspondances en pelvi-périnéologie*, Sept 2002, volume II, n°*2-3*, 41-51.

[14] Jacquetin B., Lambert T., Grunberg P., Descamps C. — Incontinence urinaire de la sportive. *In : Le pelvis féminin statique et dynamique, Masson*, 1993, *142-53*.

[15] Weimann E. — Gender related differences in elite gymnasts : the female athlete triad. *J. Appl. Physiol*., 2002, *92*, 2146-2152.

[16] Hobart J.A., Smucker D. — The female athlete triad. *American Family Physician*., 2000, *61*, 3361-3364.

[17] Warren M.P. — Health issues for women athletes. Exercises. Induced amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 1999, *84*, 1892-1896.

[18] Sundgot-Borgen J. — Prevalence of eating disorders in elite female athletes. *Int. J. Sport Nutr*. 1993, *3*, 29-40.

[19] Smolak L., Murnen S.K., Ruble A.E. — Female athletes and eating problems : a meta-analysis. *Int. J. Eat. Disord*., 2000, *27 (4),* 371-80.

[20] Byrne S., Mc Lean N. — Eating disorders in athletes : a review of the literature. *J. Sci. med. Sport*., 2001, *4,* 145-59.

[21] Sundgot-Borgen J., Torstveit M.K. — The female athlete triad. *The role of nutrition. Schweizerische Zeitschrift für '' Sportmedizin und sporttraumatologie* ''. 2003, *51*, 41-52.

[22] Smith A.D. — The female athlete triad. Causes diagnostics and treatment. *The physician and sport medicine*. 1996, Vol 24, *7*.

[23] Dummer G.M., Rosen L.W., Heusner W.W. *et al* — Pathogenic weight-control behaviours of young competitive swimmers. *Phys. Sportsmed*. 1987, *15 (5*), 75-86.

[24] Rosen L.W., Hough D.O. — Pathogenic weight-control behaviours of female college gymnasts. *Phys. Sportsmed*. 1988, *16 (9),* 141-46.

[25] Sultan Ch., Paris F., Jeandel Cl., Sultan A., Costes O., Maimoun L., — Conséquences métaboliques endocriennes et gynécologiques de l'exercice physique intensif sur le développement pubertaire de la fille. *Reproduction humaine et hormone.* 2005, *18* (3-4), 118-124.

[26] Baudin G. — La leptine. Description rôle physiologique. Utilité diagnostique et thérapeutique. *Revue de l'Acomen*. 2000, *6*, 26-32.

[27] Duclos M. — Effets de l'entraînement physique sur les fonctions endocrines (biblio). *Annales d'endocrinologie.* 2001, *62*, 19-32.

[28] Warren M.P., Ramos R.H., Bronson E.M. — Exercise. Associated amenorrhea an altered leptin levels and early warning spin. *The physician and sports medicine*. 2002, *30*, 10.

[29] Warren M.P. — Ostepenia in exercise. Associated amenorrhea using ballet dancers as a model : a longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 2002, *87*, 3162-68.

[30] Bass S ; Bradney M., Pearce G., Hendrich E., Inge K., Stuckey S., Lo S.K. ; Seeman E. — Short stature and delayed puberty in gymnasts : influence of selection bias on leg length and the duration of training on trunk length. *J. Pediatr*. 2000, *136*, 149-55.

[31] Georgopoulos N.A., Markou K.B., Theodoropoulou A., Vagenakis G.A., Bernardot D., Leglise M., Dimopoulos J.C., Vagenakis A.G. — Height velocity and skeletal maturation in elite female rhythmic gymnasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001, *86*, 5159-64.

[32] Cumming D.C., Cumming C.E. — Estrogen replacement therapy and females athletes. *Sports med.* 2001, *31*, 1025-31.

[33] Malina R.M. — Physical growth and biological maturation of young athletes. *Exerc. Sport Sci. Rev. 1994*, *22*, 389-433.

DISCUSSION

M. Roger HENRION

Est-il vrai que certaines athlètes soviétiques de haut niveau étaient volontairement fécondées puis avortées pour bénéficier des modifications biologiques du début de la grossesse ? Qu'espéraient exactement les entraîneurs de cette pratique monstrueuse ?

Il est tout à fait exact, même si les informations sont confidentielles qu'un certain nombre de jeunes athlètes ont été victimes de ces pratiques ignobles et scandaleuses avec l'arrière pensée de les faire bénéficier d'éventuels bienfaits de la grossesse sur la masse sanguine et le relâchement musculo-ligamentaire. En fait ces modifications ne sont réelles qu'en fin de grossesse et donc inopérantes dans la période concernée. La réglementation actuelle interdit par extension l'usage de HCG, inscrite dans le registre des produits dopants et interdits chez les femmes mais également chez l'homme pour lesquels cette hormone spécifique de la grossesse augmente la sécrétion endogène de testostérone.

M. Jean-Louis CHAUSSAIN

La perte calcique liée à l'hypoestrogénisme est en grande partie compensée par l'exercice physique. L'analyse d'une large population de sportives de haut niveau a montré que la diminution de la densité osseuse est deux à trois fois moins fréquente que dans une population comparable non sportive. La déprivation calcique, liée à la fois à l'activité sportive et aux régimes alimentaires non contrôlés est responsable de l'aménorrhée des sportives. Le traitement estrogénique est-il justifié alors qu'un supplément alimentaire permettrait d'obtenir des résultats meilleurs à court et long terme ?

Dans la mesure où tous les troubles constatés, et notamment l'aménorrhée puis l'hypoestrogénie, ont pour primum movens un déséquilibre entre apport calorique et dépenses énergétiques, les recommandations capitales visent à rétablir non seulement un régime alimentaire équilibré à la fois en protéines et en calcium mais également à mieux adapter les entraînements et le rythme des compétitions notamment chez les plus jeunes athlètes. Les estrogènes ont une influence bénéfique pour corriger l'hypo-estrogénie mais leur influence sur la réduction osseuse n'est pas bien évaluée. Par ailleurs les athlètes sont très réticentes à la prise de médicaments en raison des contrôles sportifs. Enfin sur les très jeunes athlètes à la croissance inachevée les estrogènes accélèrent l'ossification des cartilages de conjugaison avec un risque potentiel sur l'évolution de la taille.

M. Charles-Joël MENKES

La reprise d'une alimentation normale avec un apport de vitamines et calorique suffirait et la réapparition des règles permettrait de corriger la perte de masse osseuse. Dans ces conditions, chez des sujets jeunes, y a-t-il vraiment une indication des biphosphonates, dont on ne connaît pas l'effet, à très long terme, sur l'os.

La réapparition des règles est effectivement conditionnée par la reprise d'un fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et dans ce domaine le retour à une alimentation équilibrée mais aussi le contrôle des dépenses énergétiques sont essentiels, à condition de restaurer à un niveau correct l'indice de masse graisseuse. Les biphosphonates sont actuellement en cours d'expertise dans les cas d'ostéopénie voire d'ostéoporose chez les sportives mais les résultats ne sont pas actuellement, à ma connaissance, suffisamment documentés pour en recommander l'usage régulier.

M. Jean NATALI

Pouvez-vous nous donner quelques indications sur l'état de santé des danseurs de ballet — autrement dit en France des '' petits rats '' de l'Opéra national.

Les danseuses de corps de ballet représentent un groupe de sportives de haut niveau particulièrement concernées par tous les problèmes rencontrés chez les autres sportives comme le soulignent toutes les statistiques étrangères publiées. On y retrouve les mêmes contraintes liées à l'âge des sujets, au début de l'engagement sportif, aux exigences de poids et d'entraînement. En France il serait très opportun d'approfondir la question.

M. Jacques BATTIN

Il est maintenant connu que, plus que le volume horaire de l'activité physique, c'est la balance énergétique qui est la donnée essentielle. Si elle se négative, la liptine baisse et déprime l'axe gonadotrope. Le lien entre liptine et axe est prouvé par le déficit génétique en lytine et son récepteur. La surveillance des sportives de haut niveau, comme le font les médecins du sport, à l'incitation de Martine Duclos avec l'absorptométrie biphotonique permettant d'apprécier la masse graisseuse et la DMQ, n'ont-elles pas commencé à donner des résultats encourageants ?

Les travaux de Martine Duclos à Bordeaux sont effectivement très intéressants et contributifs. Ils constituent un argument convaincant pour que l'on définisse un certain nombre de paramètres permettant d'apprécier le statut biologique et général des sportives et de mieux ainsi contrôler leur carrière, tout particulièrement pour les plus jeunes d'entre elles. Cela suppose une évaluation préalable de ces critères — la leptine, l'indice de masse graisseuse, la densité osseuse mais aussi le taux d'estrogène, — la GH — susceptibles d'être recommandés aux structures qui participent à l'encadrement des sportives de haut niveau.

M. Guy DIRHEIMER

Je pense qu'il faudrait mieux informer, les parents de ces jeunes championnes, des risques que courent leurs enfants. Il faudrait réfléchir par quels moyens. Peut-être par des articles

dans la presse sportive sur ce sujet ? Peut-être par une information écrite obligatoirement donné par les clubs sportifs à tous les parents des licenciées de ces sports à risque ?

Les suggestions que vous énoncez sont particulièrement pertinentes. D'une manière très générale il conviendrait que tous les acteurs qui interviennent dans l'accompagnement et l'encadrement des jeunes sportives soient sensibilisés dès le début de leur engagement sportif. Cela justifierait une réflexion approfondie sur les moyens à adopter pour atteindre l'objectif qui est de protéger les athlètes. Il faut aussi et peut-être surtout responsabiliser très vite et très tôt les sportives qui commencent précocement l'entraînement (cinq ans chez les danseuses, huit ans pour les gymnastes...)

M. Pierre GODEAU

L'ostéoporose peut être prévenue chez l'adulte par une activité physique comportant un appui au sol alors que des activités comme la natation ou le cyclisme semblent moins efficaces que la marche ou la course. Or il semble que la natation à haut niveau s'accompagne de moins d'ostéoporose que d'autres disciplines. N'y a-t-il pas là un paradoxe ?

Le paradoxe est réel car l'entraînement des nageuses est tout aussi intensif que celui des autres athlètes et il se pratique dans des conditions qui réduisent les effets des appuis au sol et de la pesanteur. L'une des hypothèses avancées pour expliquer cette « protection » des nageuses à l'égard des conséquences hormonales et osseuses serait liée à une élévation beaucoup moins marquée de la température corporelle lors des efforts d'entraînement et de compétition ce qui limiterait les dysfonctionnements hypothalamo-hypophysaires.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1495-1509, séance du 10 octobre 2006

Communication

Analyse d'une série de 100 résections veineuses mésentérico-portales au cours des exérèses pancréatiques

MOTS-CLÉS : VEINE PORTE. VEINE MÉSENTÉRIQUE. DUODÉNOPANCRÉATECTOMIE CÉPHALIQUE. RÉSECTION VEINEUSE.

Analysis of a series of 100 mesenterico-portal vein resections during pancreatic resection

KEY-WORDS (Index medicus) : PORTAL VEIN. MESENTERIC VEIN. PANCREATICODUODENECTOMY. VENOUS RESECTION.

Daniel JAECK*, Philippe BACHELLIER*, Elie OUSSOULTZOGLOU*, Maxime AUDET*, Edoardo ROSSO*, Philippe WOLF*

RÉSUMÉ

La résection pancréatique constitue actuellement le seul traitement à visée curative offrant un espoir de survie à long terme aux patients atteints d'un cancer du pancréas. L'envahissement de l'axe veineux mésentérico-portal par la tumeur a été longtemps considéré comme une contre-indication à l'exérèse. Le développement récent des techniques de reconstruction vasculaire a permis d'élargir progressivement les indications des résections pancréatiques à visée curative aux patients ayant une tumeur maligne pancréatique envahissant l'axe veineux mésentérico-portal. Notre expérience des résections veineuses mésentérico-portales au cours des résections pancréatiques porte sur cent patients opérés entre 1989 et 2005, ce qui constitue l'une des séries les plus importantes rapportées jusqu'ici. Dans cette série, la mortalité globale était de 4 % et la morbidité de 39 %. Chez les malades opérés pour un adénocarcinome exocrine du pancréas, la survie à cinq ans était de 35,8 % après résection en cas d'envahissement superficiel de l'axe veineux mésentérico-portal, c'est-à-dire similaire à celle observée chez ceux dont l'axe veineux mésentérico-portal réséqué était indemne d'envahissement tumoral (26,7 %). Ces résultats justifient le recours à la résection veineuse chaque fois que la tumeur pancréatique envahit l'axe mésentérico-portal et qu'une exérèse complète R_0 à visée curative apparaît réalisable.

---

* Centre de Chirurgie Viscérale et de Transplantation, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex, France.

Tirés à part : Professeur Daniel JAECK, même adresse.
Article reçu le 13 février 2006 et accepté le 6 mars 2006.

SUMMARY

Pancreatic resection is currently the only treatment offering the possibility of long-term survival for patients with pancreatic cancer. Mesentericoportal vein involvement used to be considered a contraindication to pancreatic resection, but recent advances in vascular surgery have gradually extended the indications of curative pancreatic resection to such cases. We report hereby our experience of 100 pancreatic resections combined with mesentericoportal vein resection for pancreatic malignancies, performed between 1989 and 2005. This is one of the largest reported series. The overall mortality rate was 4 % and the morbidity rate was 39 %. Among the 76 patients who had pancreatic adenocarcinoma, the 5-year survival rate in case of limited mesenterico-portal vein wall involvement (up to the adventitia) was similar to that among patients without histological involvement of the portal vein wall (35.8 % and 26.7 %, respectively). These results support aggressive management consisting of resection and reconstruction of the mesentericoportal veins in patients with venous involvement, provided curative R_0 resection is feasible.

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas représente actuellement la cinquième cause de décès par cancer digestif, responsable de plus de 7 000 décès par an en France [1]. Seule l'exérèse radicale R_0 de la tumeur peut conduire à des survies prolongées, tandis que les traitements palliatifs n'offrent qu'une survie médiane courte, de l'ordre de cinq mois [2]. Une évaluation de la chirurgie d'exérèse du cancer de la tête du pancréas fondée sur les meilleurs niveaux de preuve a été récemment rapportée à l'Académie nationale de médecine soulignant que le facteur pronostic le plus important reste l'expérience du chirurgien [3]. L'envahissement de l'axe veineux mésentérico-portal présent dans environ 10 à 30 % des cas a été longtemps considéré comme une contre-indication à la duodénopancréatectomie pour tumeur maligne de la tête du pancréas. Toutefois en 1973, Fortner avait proposé une exérèse des tumeurs pancréatiques localement avancées en combinant une résection pancréatique à une résection de la veine porte, de la veine mésentérique supérieure ou de la confluence veineuse mésentérico-portale, voire, si nécessaire, une résection artérielle hépatique ou mésentérique supérieure [4]. Cette « pancréatectomie régionale » augmentait le taux de résécabilité chez des patients autrefois traités de façon palliative ; cependant elle était associée à une mortalité élevée souvent supérieure à 20 % et à une morbidité importante dominée par l'incidence des fistules pancréatiques et n'apportait de ce fait aucun bénéfice sur la survie à long terme. Plusieurs équipes, dont la nôtre ont rapporté leur expérience des résections pancréatiques combinées à une exérèse de l'axe veineux mésentérico-portal à partir de séries limitées [5-12]. Les premiers résultats observés nous ont conduit à ne plus considérer l'envahissement veineux isolé comme une contre-indication à une exérèse pancréatique à visée curative. En revanche, la découverte par l'imagerie pré-opératoire ou lors de la laparotomie d'un envahissement de l'artère mésentérique supérieure ou du tronc

Tableau 1. — Indications des resections veineuses mésentérico-portales au cours des duodénopancréatectomies.

	Nombre de patients
Adénocarcinome du pancréas	76
Cholangiocarcinome du bas cholédoque	7
Carcinome neuroendocrine	7
Adénocarcinome de l'ampoule de Vater	2
Adénocarcinome duodénal	1
Cystadénocarcinome mucineux du pancréas	1
Adénocarcinome compliquant une TIPMP *	1
Autres **	5

* TIPMP : tumeur intracanalaire papillaire mucineuse du pancréas

** Autres : adénocarcinome colique (n=2), métastase d'une tumeur de Grawitz (n=1), métastase d'un carcinome bronchique (n=1), envahissement par un adénocarcinome gastrique (n=1).

coeliaque demeure, sauf cas exceptionnel, une contre-indication relative à la duodénopancréatectomie compte tenu des taux élevés de morbidité et de mortalité associés à la résection-reconstruction artérielle lorsqu'elle accompagne une résection pancréatique. Cette étude porte sur les résultats des exérèses pancréatiques associées à une résection veineuse mésentérico-portale afin de déterminer les risques péri-opératoires de ces résections combinées et leur impact sur la survie.

Patients et méthodes

Entre Janvier 1989 et Décembre 2005, 100 patients ont été opérés par résection pancréatique associée à une résection veineuse mésentérico-portale pour diverses pathologies malignes du pancréas dont la nature est résumée dans le Tableau 1. Les caractéristiques des patients, le type de résection pancréatique et de reconstruction vasculaire sont rapportés dans le Tableau 2. La technique de résection « en monobloc » et les modalités de reconstruction vasculaire sont schématiquement représentées dans les Figures 1 à 4. La continuité veineuse a été rétablie par une anastomose termino-terminale sauf chez 3 patients chez qui un greffon veineux ou prothétique a été interposé (Tableau 2). Durant la même période, 396 patients ont été opérés par résection pancréatique sans exérèse veineuse mésentérico-portale.

Résultats

La résection d'un segment veineux de 1 à 6 cm a été effectuée dans tous les cas sauf chez 7 patients qui ont eu une résection cunéiforme de l'axe veineux mésentérico-portal (Tableau 3). Les 93 résections veineuses segmentaires ont varié selon la topographie de la lésion pancréatique (Tableau 3). L'envahissement histologique de

Tableau 2. — Caractéristiques des patients.

	Nombre de patients (n=100)
Sexe ratio H/F	46/54
Age, ans (moyenne ± déviation standard) [extrêmes]	63 ± 11 [19 à 83]
Type d'exérèse pancréatique	
Duodénopancréatectomie totale	32
Duodénopancréatectomie céphalique (DPC)	68
Type d'anastomose pancréato-digestive après DPC	
Pancréatojéjunostomie	8
Pancréatogastrostomie	60
Résection artérielle associée	13
Rétablissement de la continuité vasculaire	
Anastomose termino-terminale	97
Interposition de greffon	3
Veineux	2
Prothétique (Gore-tex®)	1
Durée opératoire, minutes (moyenne ± déviation standard) [extrêmes]	497 ± 91 [300 à 705]

la paroi veineuse était présent dans 62 cas. Il s'agissait d'un envahissement superficiel de l'adventice (n=23) ou plus profond étendu jusqu'à la média (n=16) ou l'intima (n=23). Quatre patients sont décédés au cours de la période post-opératoire, dont 1 patient chez qui une résection veineuse et artérielle avait été combinée. Un seul décès était directement lié à la survenue d'une thrombose veineuse mésentérico-portale. Une complication post-opératoire est survenue chez 39 patients. Les causes de la mortalité et de la morbidité post-opératoires sont résumés dans le Tableau 4. La durée moyenne du séjour hospitalier était de 16 ± 6 jours (extrêmes 3 à 41).

Parmi les 76 patients opérés pour un adénocarcinome du pancréas, une exérèse pancréatique à visée curative R_0 a été obtenue chez 61 patients (80 %). L'analyse de l'envahissement de la paroi veineuse mésentérico-portale a pu être effectuée chez 60 patients. La moyenne du suivi était de 16 ± 18 mois (extrêmes allant de 0 à 85). La survie à un, trois et cinq ans était respectivement de 49,9 %, 24,0 % et 16,8 %. La médiane de survie était de douze mois. L'analyse de facteurs pronostiques a montré que le caractère non curatif de l'exérèse (P=0,001) et la profondeur de l'envahissement de la paroi veineuse mésentérico-portale (P=0,004) constituaient des facteurs péjoratifs pour la survie. En effet, la survie à trois et cinq ans chez les patients ayant eu une exérèse à visée curative (respectivement de 29,9 % et 20,9 %) était significativement plus élevée par rapport à celle observée chez les 15 patients chez qui l'exérèse était classée R_1 (survie à deux ans : 0 % ; P=0,001 ; Figure 5). Par ailleurs, la survie à cinq ans chez les patients ayant un envahissement limité à l'adventice de l'axe veineux mésentérico-portal ne différait pas de la survie des patients ayant un

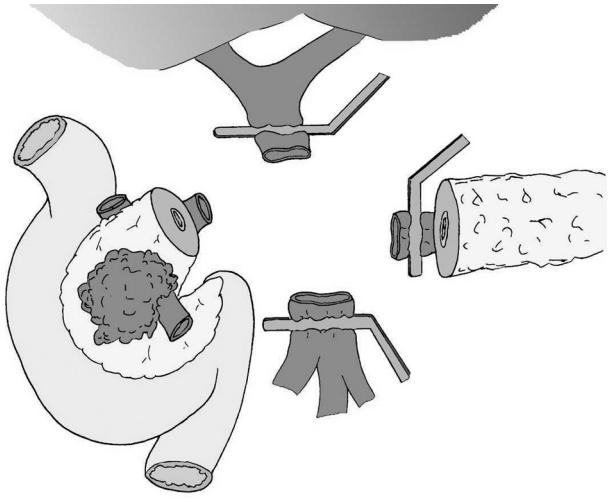


FIG. 1. — Exérèse monobloc de la tumeur pancréatique et du segment veineux portal envahi (clampage de l'axe veineux mésentérico-portal en amont et en aval de l'exérèse associé à un clampage de la veine splénique).

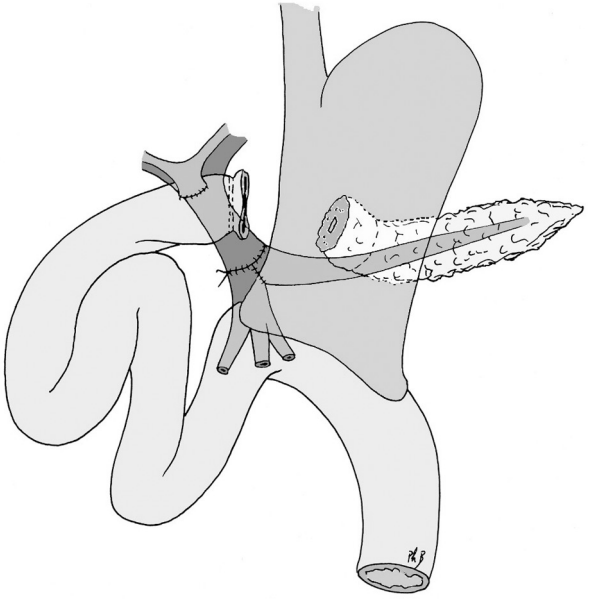


FIG. 2. — Reconstruction de l'axe veineux mésentérico-portal par anastomose termino-terminale sans interposition de greffon veineux. Rétablissement de la continuité biliaire (anastomose hépatico-jéjunale) et de la continuité digestive (anastomose pancréato-gastrique et anastomose gastro-jéjunale).

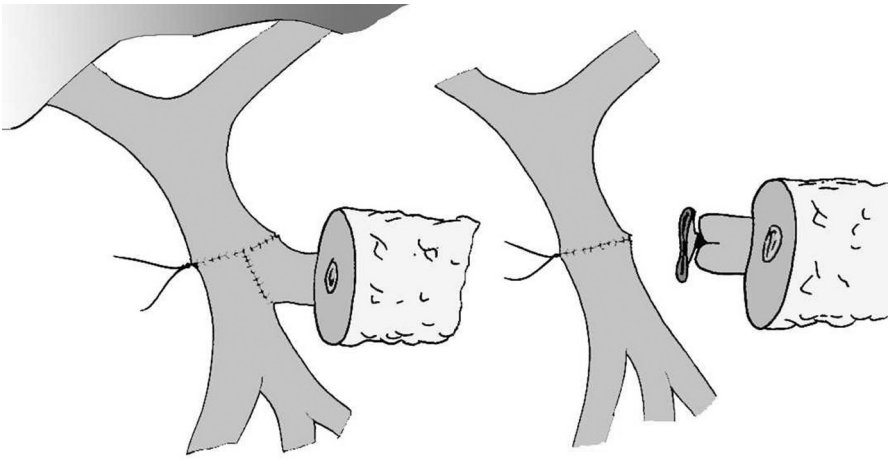


FIG. 3. — Reconstruction de l'axe veineux mésentérico-portal incluant ou non la veine splénique.

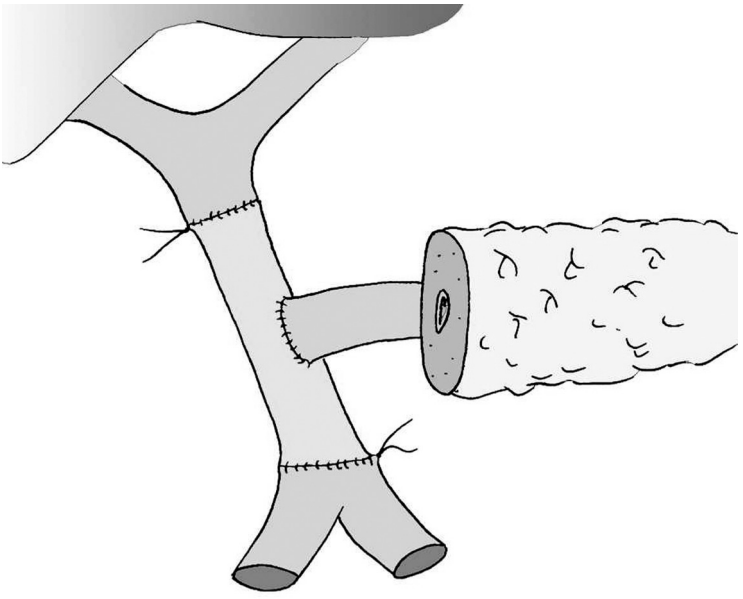


FIG. 4. — Reconstruction de l'axe veineux mésentérico-portal avec interposition d'un greffon veineux.

Tableau 3. — Caractéristiques des résections veineuses mésentérico-portales.

	Nombre de patients (n=100)
Résection veineuse segmentaire	93
Confluence veineuse mésentérico-portale	43
Veine porte	27
Veine mésentérique supérieure	23
Résection cunéiforme	7

Tableau 4. — Cause du décès et type de complications post-opératoires après résection veineuse mésentérico-portale au cours des exérèses pancréatiques.

	Nombre de patients
Mortalité	4
Cause du décès	
Infarctus veineux mésentérique	1
Infarctus mésentérique par thrombose de l'artère mésentérique supérieure	1
Choc cardiogénique	1
Thrombose développée sur une valve aortique	1
Morbidité *	39
Cardiovasculaire	
Choc cardiogénique	1
Thrombose valve mécanique aortique	1
Thrombose veineuse profonde	4
Pulmonaire	
Embolie pulmonaire	3
Pneumopathie	4
Epanchement pleural	2
Pneumothorax récidivant	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Neurologique	
Accident vasculaire cérébral ischémique	1
Paralysie du sciatique poplitée externe	1
Gastrointestinale	
Fistule pancréatique après anastomose pancréato-jéjunale	2
Fistule biliaire	1
Cholestase par volvulus de l'anse jéjunale	1
Gastroparésie	4
Collection intra-abdominale	6
Occlusion post-opératoire	1

Fistule entéro-cutanée (anastomose iléo-colique)	1
Ascite (dont 1 chyleuse)	3
Hémorragie du moignon pancréatique après anastomose pancréato-gastrique	2
Hémorragie par gastropathie hypertensive (ligature de la veine splénique)	1
Hémorragie de l'anastomose gastro-jéjunale	1
Infarctus veineux mésentérique	1
Infarctus mésentérique par thrombose de l'artère mésentérique supérieure	1
Autres complications	
Septicémie sur cathéter central	3
Infection à cytomégalovirus	1
Infection urinaire	3
Hématome pariétal	1
Crise de goutte	1
Relaparotomie **	5

* Au total 53 complications sont survenues chez 39 patients.

** éviscération (n=1), fistule pancréatique après pancréatojéjustomie (n=2), occlusion (n=1), hémorragie digestive haute après pancréatogastrostomie (n=1).

axe veineux indemne d'envahissement tumoral (respectivement 35,8 % versus 26,7 % ; *P*=0,772). En revanche, cette survie était significativement meilleure par rapport à celle des patients ayant un envahissement profond de la paroi veineuse jusqu'à l'intima (survie à trois ans : 7,2 % ; *P*=0,008). Toutefois, une survie prolongée a été observée occasionnellement chez des patients ayant un envahissement veineux profond jusqu'à l'intima.

Discussion

Les résultats de cette série montrent que la résection pancréatique combinée à une résection de l'axe veineux mésentérico-portal augmente le taux de résection à visée curative sans augmenter la mortalité et la morbidité post-opératoires. En outre, les exérèses combinées ont permis d'obtenir une amélioration de la survie à long terme tout particulièrement lorsque l'envahissement de la paroi veineuse mésentérico-portale restait superficiel et limité à l'adventice.

L'adénocarcinome pancréatique constitue le cancer digestif dont le pronostic reste parmi les plus péjoratifs. Les rapports du pancréas, tout particulièrement de la tête avec la voie biliaire principale, le duodénum, les vaisseaux mésentériques et les plexus nerveux révèlent souvent le processus tumoral par la survenue d'un ictère cholestatique, d'une occlusion digestive haute et / ou de douleurs de type solaire. En revanche, la compression ou l'envahissement de l'axe veineux mésentérico-portal reste très longtemps asymptomatique en raison de son installation progressive à l'origine du développement d'une circulation collatérale de suppléance. Les tumeurs, notamment céphaliques, développées à proximité de cet axe veineux

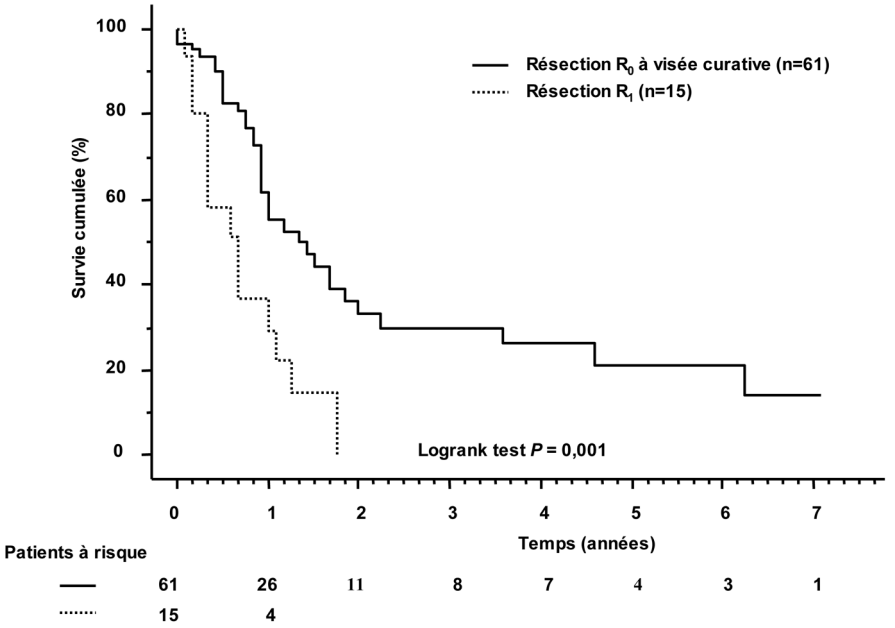


FIG. 5. — Courbe de survie selon Kaplan-Meier des patients opérés pour un adénocarcinome du pancréas en fonction de la radicalité de l'exérèse.

TABLEAU 5. — Résultats des séries de résection pancréatique combinée à une résection de l'axe veineux mésentérico-portal.

Auteurs	Année	Nombre de patients avec résection veineuse mésentérico-portale	Mortalité (%)	Morbidité (%)	Médiane de survie (mois)
Allema (6)	1994	0	15	55	7
Nakao (7)	1995	104	8	-	-
Harisson (14)	1996	58	5	12	13
Mosca (15)	1997	27	7	42	-
Leach (12)	1998	31	0	-	22
Baulieux (9)	1998	17	0	35	11
Launois (8)	1999	14	0	-	5
Bold (16)	1999	56	2	22	-
Bachellier (10)	2001	31	3	48	13
Van Geenen (17)	2001	34	0	41	14
Hartel (18)	2002	68	4	27	-
Capussotti (19)	2003	24	0	33	-
Howard (20)	2003	13	-	54	13
Poon (13)	2004	12	0	42	19
Jaeck	2006	100	4	39	12

peuvent l'envahir à un stade précoce de l'évolution, réalisant un envahissement purement local ou loco-régional, de ce fait, moins péjoratif qu'une dissémination à distance. Dès lors, la question se pose de savoir pourquoi pratiquer une exérèse lorsque la voie biliaire principale ou le duodénum sont envahis et y renoncer lorsque la veine porte est envahie ? Le diagnostic pré-opératoire de cet envahissement de la paroi veineuse mésentérico-portale par une tumeur pancréatique reste difficile à établir. Les performances de l'angio-scanner et de l'angio-IRM permettent d'éviter le recours à l'angiographie. En revanche, le diagnostic différentiel entre compression par la tumeur et envahissement de la paroi veineuse reste difficile. L'échographie endo-vasculaire constitue l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour différencier des adhérences inflammatoires d'un envahissement réel des différentes couches de la paroi veineuse. Cet examen, développé au Japon, n'est pas encore diffusé en Europe compte tenu d'une part du prix élevé des sondes d'échographie endo-vasculaire et d'autre part de la réglementation européenne sur les dispositifs médicaux stériles visant à protéger les personnes des maladies transmissibles par les dérivés sanguins, qui obligent à un usage unique de ces sondes. La résection veineuse est souvent réalisée après découverte per-opératoire d'une adhérence intime entre la tumeur et l'axe veineux mésentérico-portal. En fait, le taux d'envahissement histopathologique réel de la paroi veineuse mésentérico-portale varie entre 20 et 60 % selon les séries [7-11, 13, 14]. Les résultats post-opératoires et la survie des séries de la littérature sont représentés dans le Tableau 5 [7-11, 13-21]. Il apparaît que notre série constitue une des plus importantes séries uni-institutionnelles. L'analyse de nos résultats démontre le caractère péjoratif d'un envahissement profond de la paroi veineuse mésentérico-portale comparé à un envahissement superficiel [22]. En revanche, à l'instar d'autres équipes, notamment japonaises, nous avons observé des survies prolongées après résection pancréatique avec envahissement histopathologique profond de la paroi veineuse mésentérico-portale [11, 13, 19, 22]. Ceci nous incite à proposer de façon délibérée et systématique une résection veineuse mésentérico-portale « en monobloc » chaque fois que des adhérences serrées sont constatées lors de la laparotomie entre la tumeur et l'axe veineux afin d'éviter les risques d'une dissection de la tumeur pour la séparer de l'axe veineux, cette dissection pouvant favoriser une effraction tumorale. Cette attitude apparaît justifiée en l'absence actuellement de facteurs prédictifs fiables de survie à long terme après résection pancréatique.

Dans notre expérience, l'anastomose pancréato-gastrique représente la technique de reconstruction de choix après duodénopancréatectomie céphalique en raison du faible risque de fistule pancréatique [23, 24] y compris chez les personnes âgées [25].

L'expérience de l'équipe chirurgicale reflétée notamment par le volume d'activité constitue un facteur pronostique important qui a été souligné par plusieurs études [3, 26, 27].

CONCLUSION

La résection d'un segment veineux mésentérico-portal au cours des exérèses pancréatiques pour cancers peut être réalisée dans de bonnes conditions de sécurité sans augmenter la mortalité et la morbidité. L'envahissement de la paroi veineuse ne constitue plus un obstacle à la réalisation d'une exérèse tumorale complète à visée curative. De plus, la résection complète du segment veineux envahi permet d'observer des survies à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Remontet L., Buemi A., Velten M., Jougla E., Estève J. — Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978-2000. *Ed. INVS,* août 2003, 217 pages.

[2] Baumel H., Huguier M. — Le cancer du pancréas exocrine. Diagnostic et traitement. Rapport du 93ème Congrès Français de Chirurgie. *Ed Springer-Verlag*, Paris 1991, 183 pages.

[3] Launois B., Huguier M. — La chirurgie d'exérèse du cancer de la tête du pancréas fondée sur les bases scientifiques. *Bull. Acad. Natle. Méd.,* 2004, *188,* 743-754.

[4] Fortner J.G. — Regional resection of cancer of the pancreas : a new surgical approach. *Surgery,* 1973, *73*, 307-320.

[5] Tashiro S., Uchino R., Hiraoka T. *et al.* — Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. *Surgery,* 1991, *109,* 481-487.

[6] Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S. *et al.* — Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann. Surg.,* 1992, *215*, 231-236.

[7] Allema J.H., Reinders M.E., Van Gulik T.M. *et al.* — Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br. J. Surg*., 1994, *81*, 1642-1646.

[8] Nakao A., Harada A., Nonami T., Kaneko T., Inoue S., Takagi H. — Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery*, 1995, *117,* 50-55.

[9] Launois B., Stasik C., Bardaxoglou E. *et al.* — Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer ? *World. J. Surg.*, 1999, *23,* 926-929.

[10] Baulieux J., Adham M., Oussoultzoglou E. *et al.* — Is pancreatectomy with resection of the retro-pancreatic vessels for cancer justified ? *Chirurgie,* 1998, *123*, 438-444.

[11] Bachellier P., Nakano H., Oussoultzoglou E. *et al.* — Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile ? *Am. J. Surg.*, 2001, *182*, 120-129.

[12] Nakano H., Bachellier P., Weber J.C. *et al.* — Arterial and vena caval resections combined with pancreaticoduodenectomy in highly selected patients with periampullary malignancies. *Hepatogastroenterology,* 2002, *49*, 258-262.

[13] Leach S.D., Lee J.E., Charnsangave J.C. *et al.* — Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br. J. Surg.,* 1998, *85,* 611-617.

[14] Poon R.T., Fan S.T., Lo C.M. *et al.* — Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World. J. Surg.,* 2004, *28*, 602-608.

[15] Harrison L.E., Klimstra D.S., Brennan M.F. — Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection ? *Ann. Surg.*, 1996, *224* 342-347, discussion 347-349.

[16] Mosca F., Giulianotti P.C., Balestracci T. *et al.* — Long-term survival in pancreatic cancer : pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery,* 1997, *122,* 553-566.

[17] Bold R.J., Charnsangave J.C., Cleary K.R. *et al.* — Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer : radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. *J. Gastrointest. Surg.,* 1999, *3,* 233-243.

[18] Van Geenen R.C., Ten Kate F.J., De Wit L.T., Van Gulik T.M., Obertop H., Gouma D.J. — Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery,* 2001, *129,* 158-163.

[19] Hartel M., Niedergethmann M., Farag-Soliman M. *et al.* — Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur. J. Surg.,* 2002, *168,* 707-712.

[20] Capussotti L., Massucco P., Ribero D., Vigano L., Muratore A., Calgaro M. — Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer : outcomes and implications for therapy. *Arch. Surg.,* 2003, *138,* 1316-1322.

[21] Howard T.J., Villanustre N., Moore S.A. *et al.* — Efficacy of venous reconstruction in patients with adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Gastrointest.. Surg.,* 2003, *7,* 1089-1095.

[22] Fukuda S., Oussoultzoglou E., Bachellier P. *et al.* — Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch. Surg.,* 2007, feb, (in press).

[23] Oussoultzoglou E., Bachellier P., Bigourdan J.M., Weber J.C., Nakano H., Jaeck D. — Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy. *Arch. Surg.,* 2004, *139,* 327-335.

[24] Rosso E., Bachellier P., Oussoultzoglou E. *et al.* — Toward zero pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Am. J. Surg.,* 2006, 191, 726-732.

[25] Scurtu R., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Rosso E., Maroni R., Jaeck D. — Outcome after Pancreaticoduodenectomy for Cancer In Elderly Patients. (*J. Gastrointest. Surg.,* 2006, in press).

[26] Van Heek N.T., Kuhlmann K.F., Scholten R.J. *et al* — Hospital volume and mortality after pancreatic resection : a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Am. Surg.,* 2005, *242,* 781-8, discussion 788-90.

[27] Fong Y., Gonen M., Rubin D., Radzyner M., Brennan M.F. — Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Am. Surg*., 2005, *242,* 540-4, discussion 544-7.

DISCUSSION

M. Yves CHAPUIS

Cette très belle communication aborde deux questions à la fois importantes et différentes : la première concerne le volume critique d'activité estimée nécessaire à l'accréditation

d'un chirurgien dans le « domaine » de la chirurgie cancérologique. A l'heure où s'avance lentement l'évaluation des pratiques et des compétences professionnelles il était important que vous apportiez des chiffres de pratique minimum à ceux qui demain devront s'en préoccuper. En présentant cette série, vous avez opportunément saisi l'occasion de soulever une telle question. Vous avez la modestie de ne pas souligner que votre expérience est la plus importante actuellement publiée. Quel est le meilleur moyen d'imagerie susceptible de déceler l'extension veineuse ? Y a-t-il une place pour l'échographie per-opératoire ? Quel est le pourcentage d'extension ganglionnaire qui vous aurait fait renoncer à l'exérèse veineuse ? Le rétablissement direct de la continuité veineuse paraît avoir une large exclusive. Avez-vous dû avoir recours à une greffe veineuse ou prothétique ?

Le meilleur moyen d'imagerie susceptible de déceler l'extension veineuse est incontestablement l'échographie endoportale telle qu'elle est pratiquée par nos collègues japonais. Le coût élevé des sondes endovasculaires et le fait que dans notre réglementation elles ne puissent être réutilisées, rend leur usage très problématique. Comme vous le soulignez, il existe une place pour l'échographie per-opératoire et lors du bilan pré-opératoire, l'angioscanner et l'angio-IRM constituent des examens fort utiles. L'échoendoscopie est également un moyen de déceler l'envahissement de la veine porte. Néanmoins, le diagnostic différentiel entre accolement de la tumeur à la paroi veineuse et envahissement de cette paroi reste difficile. Comme je l'ai indiqué, une extension ganglionnaire au-delà des relais ganglionnaires péri-pancréatiques de proximité nous aurait fait renoncer à l'exérèse veineuse. Dans cette série nous avons pu recourir dans la grande majorité des cas à un rétablissement direct de la continuité veineuse. Trois fois nous avons eu recours soit à un greffon veineux (deux fois), soit à un greffon prothétique (une fois).

M. Louis HOLLENDER

Je tiens à relever que la statistique, que vous nous présentez, est une des plus importantes à l'échelon international et qu'elle talonne de très près celles rapportées par les plus grandes écoles japonaises. Daniel Jaeck arrive à réaliser des anastomoses termino-terminales pour des pertes de substance allant jusqu'à six cm. Ce qui nécessite une importante mobilisation de l'axe mésentérique. Quelles difficultés ce geste nécessaire vous a-t-il fait rencontrer ? En cas de recours à un greffon, est-il préférable de recourir au greffon veineux ou prothétique ? Enfin, en ce qui concerne le diagnostic : comment faites-vous dans votre service, du fait que nous ne disposons pas en France des sondes indispensables pour pratiquer une échographie endovasculaire ?

Il est relativement aisé d'effectuer des anastomoses termino-terminales pour des pertes de substance allant jusqu'à 6 cm de segment veineux. En effet, la mobilisation de la racine du mésentère permet d'effectuer une anastomose termino-terminale sans tension. Nous n'avons eu qu'exceptionnellement recours à un greffon, deux fois à un greffon veineux, une fois à un greffon prothétique et, dans ces conditions, il m'est difficile de recommander le type de greffon à utiliser. En ce qui concerne le diagnostic, nous avions au début de notre expérience recours à la portographie offerte par l'angiographie coeliomésentérique et depuis plusieurs années à l'angioscanner, à l'angio-IRM et à l'échographie per-opératoire. Dans quelques cas, l'échoendoscopie pré-opératoire s'est révélée utile pour le diagnostic de l'envahissement de la paroi veineuse. Il est cependant incontestable que la meilleure exploration est représentée par l'échographie endovasculaire.

M. François DUBOIS

Le rétablissement veineux est-il toujours fait par anastomose directe ? Quel est le mode habituel d'anastomose pancréatico-digestive ?

Effectivement le rétablissement veineux a pu être réalisé dans la grande majorité des cas par anastomose directe. Le mode habituel d'anastomose pancréatico-digestive que nous utilisons est l'anastomose pancréato-gastrique, telle qu'elle a été décrite par Delcore et qui nous a permis de n'observer qu'un taux faible de fistule pancréatique. Dans cette série nous avons eu recours huit fois à une anastomose pancréatico-jéjunale et 60 fois à une anastomose pancréato-gastrique. Dans trente-deux cas, il s'agissait d'une duodénopancréatectomie totale [24].

M. Yves LOGEAIS

Avez-vous contrôlé la perméabilité de vos reconstructions veineuses, sachant que les anastomoses des systèmes à basse pression sont sujettes à thrombose ?

Nous avons contrôlé la perméabilité de nos reconstructions veineuses par écho-Doppler. Nous n'avons observé qu'une seule thrombose post-opératoire. Il s'agit effectivement d'anastomose dans un système à basse pression, mais pour laquelle le débit est important. Par analogie avec la transplantation hépatique, les thromboses veineuses portales s'observent surtout en cas d'obstacle, notamment hépatique, au flux portal.

M. Bernard NORDLINGER

Comment peut-on déterminer avant l'intervention, qu'il y a un envahissement veineux et que celui-ci est résécable ? Si oui, considérez-vous qu'il peut y avoir un intérêt à administrer avant l'intervention un traitement par chimiothérapie, par exemple, à base de gemcitabine ou de radiochimiothérapie, afin d'augmenter les chances de faire une chirurgie curative en cas de bonne réponse à la chimiothérapie ? Après résection d'une tumeur du pancréas envahissant la veine mésentérique supérieure, y a-t-il pour vous maintenant une indication de chimiothérapie ou de radiochimiothérapie complémentaire post-opératoire ?

Nous avons recherché, avant l'intervention, l'envahissement veineux initialement par l'angiographie coeliomésentérique et actuellement par l'angioscanner et l'angio-IRM. La résécabilité concerne les stades A, B et éventuellement C de NAKAO, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'envahissement veineux n'est pas circulaire. En effet, dans ce dernier cas (stade C ou D) la résection segmentaire est techniquement réalisable, mais elle s'accompagne d'un mauvais pronostic, [22]. J'estime que le taux important de récidives tumorales justifie l'administration avant l'intervention d'un traitement par chimiothérapie à base de Gemcitabine comme vous le suggérez ou de radiochimiothérapie, afin d'augmenter les chances de réaliser une chirurgie curative en cas de bonne réponse à la chimiothérapie. La radiothérapie pré-opératoire a été récemment critiquée, néanmoins, des études prospectives sont en cours pour évaluer l'intérêt de la chimiothérapie ou de la radiochimiothérapie pré-opératoire. Une nouvelle étude prospective sur ce sujet sera très prochainement initiée par la Fédération Française de Cancérologie Digestive. Après résection d'une tumeur du pancréas envahissant la veine mésentérique supérieure, nous avons eu recours dans la majorité des cas à une chimiothérapie, voire une radiochimio-

thérapie, complémentaires. Ce traitement est justifié par la fréquence élevée des récidives tumorales post-opératoires, mais doit être discuté en fonction de l'âge et des pathologies associées.

M. Michel MALAFOSSE

Comment affirmer qu'une résection de ce type, qui concerne des tumeurs dont l'extension locale est déjà importante, est effectivement Ro ? Existe-t-il, sur une pièce anatomique de DPC, des moyens de repérage précis des marges d'exérèse ? Et, à ce titre, l'utilisation pour ce repérage des encres de couleur est-t-il une sécurité supplémentaire ? La présentation de 97 % d'anastomoses termino-terminales laisse entendre qu'il y a eu dans la plupart des cas une mobilisation de la racine du mésentère. Y a-t-il une différence de morbidité entre les patients dont la racine du mésentère a été largement mobilisée et les autres, et alors pourquoi ne pas utiliser, parce que plus facile, un greffon plutôt qu'une anastomose termino-terminale directe ? Concernant l'étude de la morbidité qui montre la survenue d'un certain nombre de thromboses et d'infarctus veineux, ou à l'inverse d'accidents hémorragiques : avez-vous une politique particulière de l'administration des anti-coagulants après ce type d'intervention, ou non ? Votre série ne fait état que de deux fistules pancréatiques, ce qui est tout à fait exceptionnel, dont aucune après anastomose pancréato-gastrique : cela consacre-t-il définitivement la supériorité de l'anastomose du moignon pancréatique sur l'estomac plutôt que sur le jéjunum ?

Je partage votre avis. Il est effectivement difficile d'affirmer qu'une résection qui concerne des tumeurs dont l'extension locale est importante est effectivement R0. En per-opératoire nous effectuons des examens extemporanés à la fois de la tranche de section pancréatique, mais également des tranches de section veineuses, ainsi que des prélèvements ganglionnaires. Pour la pièce anatomique de DPC nous effectuons des repérages précis, avec encre de couleur, pour indiquer au pathologiste les limites de l'exérèse, notamment au niveau de la lame rétroportale. La mobilisation de la racine du mésentère n'a, en général, pas posé de problème et n'a pas entraîné de morbidité supplémentaire. Dans ces conditions, nous n'avons eu que rarement recours à un greffon et nous avons préféré l'anastomose termino-terminale directe qui expose moins aux risques de thrombose. Comme je l'ai signalé, nous avons observé une seule thrombose veineuse. Nous suivons effectivement l'évolution de la crase sanguine chez ces patients et nous administrons des anticoagulants de type héparine à bas poids moléculaire, lorsque des signes d'hypercoagulabilité apparaissent. Dans notre expérience, nous avons progressivement abandonné l'anastomose pancréatico-jéjunale pour l'anastomose pancréato-gastrique qui, comme je l'ai indiqué plus haut, nous a permis de réduire le taux de fistules pancréatiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1511-1521, séance du 10 octobre 2006

Communication

Les leucotriènes : des cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des maladies cardiovasculaires

MOTS-CLÉS : ATHÉROSCLÉROSE. ANGIOPLASTIE. LIPOXYGÉNASE.

Leukotrienes : potential therapeutic targets in cardiovascular diseases

KEY-WORDS (Index Medicus) : ATHEROSCLEROSIS. ANGIOPLASTY. LIPOXYGENASE.

Magnus BÄCK*

RÉSUMÉ

Les leucotriènes sont des médiateurs de l'inflammation d'origine lipidique, qui ont été reconnues initialement à travers leurs puissants effets bronchoconstricteurs. Des molécules ciblant la voie des leucotriènes ont notamment été introduites dans le traitement de l'asthme. Les leucotriènes exercent également des effets sur le système cardiovasculaire, et des études récentes ont montré un rôle important de ces médiateurs dans les réactions inflammatoires de l'athérosclérose et de la resténose post-angioplastie. Les leucotriènes agissent sur des récepteurs membranaires provoquant une activation leucocytaire ainsi qu'une réponse chimiotactique. Les récepteurs des leucotriènes sont également exprimés dans les cellules vasculaires où ils induisent une vasoconstriction et des réponses dépendant de l'endothélium. La formation locale des leucotriènes et leurs puissants effets sur le système cardiovasculaire impliquent une possibilité de cibler ces médiateurs de l'inflammation non seulement dans l'athérosclérose et ses complications ischémiques, mais aussi dans d'autres pathologies comme les anévrismes de l'aorte et l'hypertension artérielle.

SUMMARY

Leukotrienes are potent inflammatory mediators synthesized locally within the cardiovascular system through the 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. The leukotrienes, consisting of dihydroxy leukotriene LTB_4 and the cysteinyl leukotrienes

* INSERM unité 698, CHU Xavier-Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris.

Tirés à part : Dr Magnus BÄCK, même adresse (ou Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, SE-171 77 Stockholm, Suède).
Article reçu le 19 juin 2006, accepté le 2 octobre 2006.

LTC_4, LTD_4 and LTE_4, act by targeting cell surface receptors expressed on inflammatory cells and on structural cells of vessel walls. LTB_4 induces leukocyte activation and chemotaxis via high- and low-affinity receptor subtypes (BLT_1 and BLT_2), respectively. Recently, BLT_1 receptors were found on human vascular smooth muscle cells, inducing their migration and proliferation. Cysteinyl leukotrienes are vasoconstrictors and induce endothelium-dependent vascular responses through the $CysLT_1$ and $CysLT_2$ receptor subtypes. There is also pharmacological evidence for the existence of further CysLT receptor subtypes. Taken together, experimental and genetic studies suggest a major role of leukotrienes in atherosclerosis and in its ischemic complications such as acute coronary syndromes and stroke. Furthermore, the effects on vascular smooth muscle cells suggest a role in the vascular remodeling observed after coronary angioplasty, as well as in aortic aneurysm. Further experimental and clinical studies are needed to determine the potential of therapeutic strategies targeting the leukotriene pathway in cardiovascular disease.

INTRODUCTION

Le métabolisme de l'acide arachidonique, initié à partir des phospholipides membranaires par l'action des phospholipases, génère la formation de médiateurs inflammatoires appelés les eicosanoïdes. Ce nom vient du grec eicosa, pour indiquer qu'ils sont des dérivés d'acides gras à vingt atomes de carbone. La famille des eicosanoïdes comprend entre autre les leucotriènes, les prostaglandines, les thromboxanes [1] ainsi que des médiateurs anti-inflammatoires nommés lipoxines [2].

La première étape des réactions formant les leucotriènes est catalysée par l'enzyme 5-lipoxygénase (5-LO) et sa protéine d'activation dite FLAP (pour Five Lipoxygenase Activating Protein). La première leucotriène formée est la leucotriène A^4 (LTA^4), une molécule instable qui, par la suite, sera soit hydrolysée par l'enzyme LTA^4 hydrolase formant la leucotriène B^4 (LTB^4), soit conjuguée avec le glutathion donnant les leucotriènes C^4, D^4 et E^4 (Fig 1). Ces dernières contiennent donc toutes une cystéine et sont par conséquent appelées les cystéinyl-leucotriènes [1].

Des acides gras polyinsaturés de forme oméga-3, peuvent aussi servir de substrat dans la biosynthèse des eicosanoïdes, favorisant la formation des leucotriènes de la série 5 (c'est-à-dire LTB^5, LTC^5 etc.), qui sont moins actives biologiquement et protégeraient ainsi les vaisseaux. On peut en conclure qu'une alimentation riche en oméga-3 pourrait favoriser la formation de ces leucotriènes moins puissantes et par conséquent, diminuer les réactions inflammatoires [3].

Les leucotriènes exercent leurs actions par l'intermédiaire de quatre sous-classes de récepteurs à sept domaines transmembranaires (Fig 1). Les récepteurs BLT^1 et BLT^2 représentent respectivement les récepteurs de haute et basse affinité du LTB^4, tandis que les cystéinyl-leucotriènes activent les sous-classes $CysLT^1$ et $CysLT^2$ [4]. Il existe toutefois des preuves pharmacologiques pour d'autres sous-classes de récepteurs CysLT [5].

Les récepteurs des leucotriènes sont exprimés sur des cellules inflammatoires comme par exemple les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes T. L'ensemble de ces cellules est activé par les leucotriènes qui entraînent une réponse

chimiotactique [1]. Les leucotrienes sont également des vasoconstricteurs [5] et induisent des réponses dépendant de l'endothélium [4, 6,7].

Les leucotriènes et l'athérosclérose

Plusieurs études génétiques ont récemment pu démontrer une corrélation entre les enzymes de la voie 5-LO et l'athérosclérose. Par exemple, certains polymorphismes dans le promoteur du gène 5-LO sont liés à une augmentation de l'épaisseur intima/media [3]. Ces polymorphismes génèrent un risque d'athérosclérose comparable à celui induit par le diabète et plus important que celui induit par le tabagisme [3].

Puisqu'il y a une composante inflammatoire dans l'athérosclérose, une production locale des leucotriènes par la lésion d'athérome pourrait être anticipée. En effet, nous avons trouvé que les concentrations de leucotriènes sécrétées par les artères athérosclérotiques étaient plus élevées que celles sécrétées par les vaisseaux sains [8]. Etant donné l'activité chimiotactique des leucotriènes, il est possible que cette production locale puisse agir en augmentant l'activité leucocytaire dans les lésions d'athérome. Ces actions pro-inflammatoires des leucotriènes peuvent de surcroît être associées à une réponse thrombotique secondaire à une stimulation de la synthèse de thromboxane dans la paroi vasculaire [6].

Les syndromes coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux.

Les manifestations ischémiques de l'athérosclérose, comme les syndromes coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), sont essentiellement dus aux plaques dites instables ou vulnérables. Dans la mesure où l'inflammation intervient dans la vulnérabilité de la plaque, l'activité de la voie 5-LO a été corrélée aux signes cliniques d'instabilité. Dans des lésions d'athérome carotidien notamment, l'expression de l'enzyme 5-LO, ainsi que la sécrétion de LTB^4, sont plus élevées chez des patients avec des symptômes récents d'ischémie cérébrale [9].

De même, parmi des patients hospitalisés pour des douleurs thoraciques, les taux urinaires de leucotriènes sont plus élevés chez les patients avec un syndrome coronarien aigu en comparaison avec des patients avec des douleurs non-ischémiques [10]. Ceci implique donc également un rôle important des leucotriènes dans l'instabilité de la plaque coronaire. De plus, une reperfusion précoce chez des patients présentant une élévation du segment ST est associée à une diminution rapide des concentrations urinaires des leucotriènes [10].

L'ensemble de ces études implique donc que les leucotriènes participent non seulement à la formation d'une plaque d'athérome mais aussi à son instabilité. Cette dernière notion a été confortée par certaines études génétiques, identifiant un haplotype du FLAP (Fig 1) associé à un risque élevé de syndrome coronarien aigu et d'AVC [11].

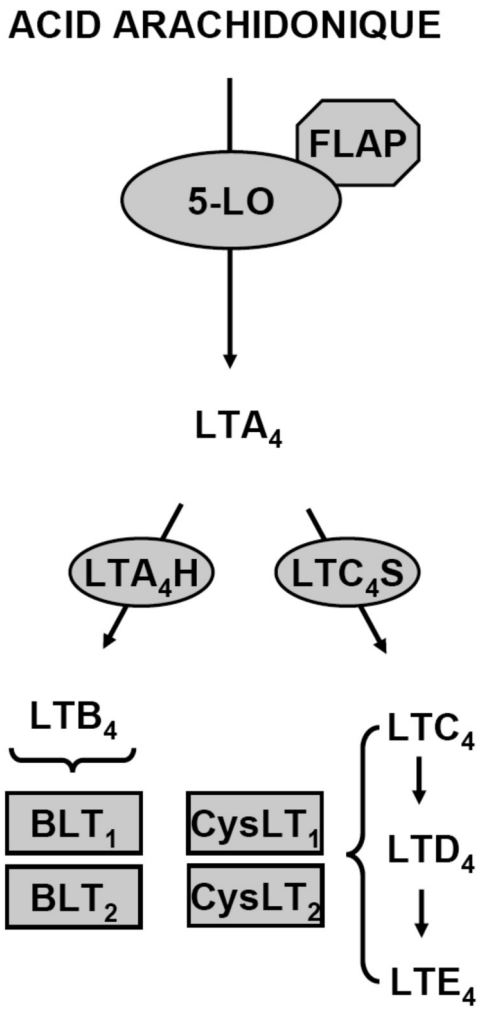


FIG. 1. — Le métabolisme de l'acide arachidonique par la 5-lipoxygénase (5-LO) et sa protéine d'activation (FLAP). Les enzymes sont représentées en ovale et les récepteurs en rectangle.

Resténose post-angioplastie coronaire

L'angioplastie transluminale percutanée est devenue le traitement de choix des syndromes coronariens aigus. Cependant, la principale limite de cette technique est la survenue d'une resténose au site de l'angioplastie. Bien que l'utilisation des stents, et plus récemment des stents actifs, ait diminué l'incidence des resténoses, cette

complication de l'angioplastie coronaire représente encore aujourd'hui un problème important [12]. La resténose est due à une réaction inflammatoire avec migration des cellules musculaires lisses (CML) vasculaires de la media vers l'intima, associée à une prolifération cellulaire. Ceci entraîne une hyperplasie intimale, et représente le mécanisme le plus important de resténose après pose d'un stent [12].

Il a récemment été montré que le LTB^4 est aussi un facteur chimiotactique pour les CML (Fig 2) [7]. La stimulation des CML coronaires humaines par de faibles concentrations de LTB^4 entraîne leur migration. Cette réponse est inhibée par un antagoniste sélectif du récepteur BLT^1 (U75302) ainsi que par un antagoniste non-sélectif des deux récepteurs BLT^1 et BLT^2 (ONO 4057), comme indiqué dans la Fig 2 [7]. De plus, l'expression du récepteur BLT^1 sur les CML est augmentée suite à l'angioplastie ainsi que par des facteurs pro-inflammatoires, comme le lipopolysaccharide (LPS) et l'interleukine 1β (IL-1β) [7].

Finalement dans ce contexte, il est intéressant de noter que la formation locale des leucotriènes est augmentée après l'angioplastie coronaire chez l'homme [2]. Ceci pourrait augmenter le recrutement des cellules inflammatoires au site de l'angioplastie de même que la migration des CML, et par conséquent l'hyperplasie intimale. Chez le rat, un traitement par un antagoniste du récepteur BLT pendant les 14 jours suivant une dilatation de l'artère carotide, prévient la formation de l'hyperplasie intimale observée dans le groupe non-traité [7]. L'ensemble de ces résultats implique qu'un traitement local ou systémique par un antagoniste des récepteurs BLT pourrait être une stratégie thérapeutique dans la prévention de la resténose après l'angioplastie coronaire.

Anévrismes de l'aorte

Des études sur les souris invalidées pour la 5-LO ont montré une protection contre la formation des anévrismes abdominaux induits par l'hyperlipidémie [13]. Ceci implique donc qu'un défaut de la production des leucotriènes pourrait prévenir la génération des anévrismes de l'aorte. De plus, le récepteur BLT^1 a été détecté dans l'aorte chez le cobaye [6]. Cependant, le rôle des leucotriènes dans la pathogenèse des anévrismes chez l'homme reste à montrer. L'hypothèse d'un rôle des leucotriènes dans la pathologie des anévrismes est corroborée par la présence de neutrophiles dans le thrombus mural [14]. Ces cellules sont une source importante de LTB^4. De plus, les effets induits par LTB^4 sur les CML [7], ainsi que ses interactions avec des protéases [13] suggèrent qu'un traitement anti-leucotriène serait efficace dans la prévention de la progression anévrismale.

Hypertension artérielle systémique et pulmonaire

Les cystéinyl-leucotriènes sont de puissants vasoconstricteurs actifs à des concentrations nanomolaires chez l'homme [1, 4, 5]. L'injection des leucotriènes *in vivo*

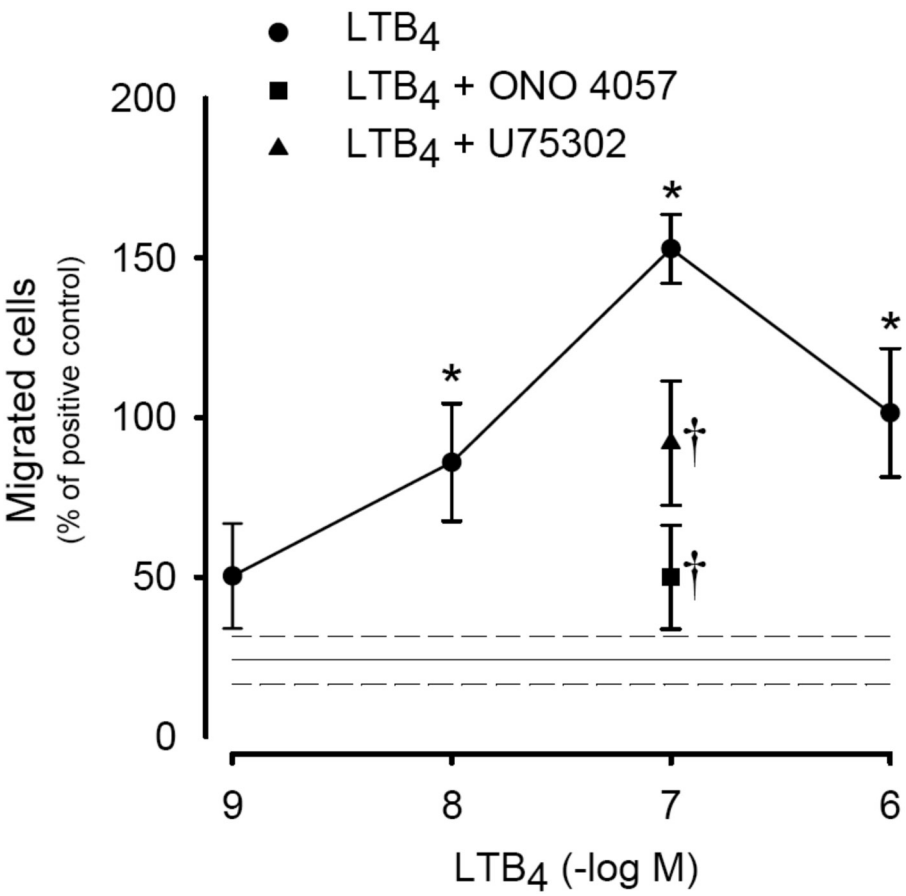


FIG. 2. — La migration des cellules musculaires lisses coronaires humaines en présence de leucotriène B_4 (*P<0.05 vs. contrôle indiqué par la ligne horizontale), et l'inhibition par des antagonistes du récepteur BLT, U75302 et ONO 4057 (†P<0.05 vs. LTB_4 100 nM). Reproduit de : Bäck *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 2005, 102, 17501-17506.

provoque une augmentation de la résistance vasculaire périphérique et une élévation initiale de la pression sanguine [1]. Ceci est normalement suivi d'une diminution du débit cardiaque [1]. Il existe également une interaction positive des leucotriènes avec le système rénine-angiotensine [15], ce qui implique que les leucotriènes peuvent influencer la régulation hémodynamique de plusieurs façons.

Dans la petite circulation, les leucotriènes induisent une vasoconstriction qui est plus importante pour les veines que pour les artères pulmonaires *in vitro*. Par contre, dans l'artère pulmonaire, le LTC^4 active également des récepteurs endothéliaux entraînant une formation de prostacycline [5]. En effet, ce n'est qu'après l'ablation de l'endothélium que des contractions de l'artère pulmonaire humaine par le LTC^4

sont démasquées *in vitro*. Alors que LTC^4 peut donc s'avérer peu actif dans la circulation pulmonaire en physiologie, un effet vasoconstricteur peut se révéler lors d'une dysfonction endothéliale, comme dans l'hypertension pulmonaire (HTAP).

CONCLUSION

En résumé, il existe de nombreux arguments pour que les leucotriènes soient des cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des pathologies cardiovasculaires. Il y a production locale des leucotriènes [8] qui est augmentée chez des patients présentant des syndromes coronariens aigus ou des AVC [9, 10]. Des résultats expérimentaux et des études génétiques ont également impliqué la voie 5-LO dans des réactions pathophysiologiques [3, 5-7, 11]. De plus, des résultats encourageants ont été obtenus par l'antagonisme des actions des leukotriènes dans certains modèles animaux [7]. Enfin, des molécules inhibant la formation des leucotriènes et des antagonistes du récepteur $CysLT^1$ sont déjà utilisés dans le traitement de l'asthme chez l'homme [16]. Ces données ouvrent désormais la voie aux essais cliniques des anti-leucotrienes en pathologies cardiovasculaires.

Récemment, l'effet d'un inhibiteur du FLAP (Fig 1) sur des biomarqueurs associés aux syndromes coronariens aigus a été évalué dans un essai prospectif, randomisé et comparé contre placebo [17]. A cause de plusieurs facteurs contraignants (traitement à court terme, effets très limités sur les marqueurs étudiés ainsi que sur la formation des leucotriènes), les résultats de cette dernière étude [17] sont difficilement interprétables. D'autres essais cliniques, ainsi que des études mécaniques supplémentaires sont aujourd'hui indispensables afin d'aboutir à des stratégies thérapeutiques ciblant les leucotriènes dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

REMERCIEMENTS

Dr Magnus Bäck a reçu la Bourse de la francophonie pour l'année 2005-2006 de l'Académie nationale de médecine.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bäck M. — Studies of receptors and modulatory mechanisms in functional responses to cysteinyl-leukotrienes in smooth muscle. *Acta Physiol. Scand*. Suppl., 2002, *648*, 1-55.

[2] Brezinski D.A., Nesto R.W., Serhan C.N. — Angioplasty triggers intracoronary leukotrienes and lipoxin A4. Impact of aspirin therapy. *Circulation,* 1992, *86,* 56-63.

[3] Dwyer J.H., Allayee H., Dwyer K.M., Fan J., Wu H., Mar R. *et al.* — Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.,* 2004, *350*, 29-37.

[4] Bäck M. — Functional characteristics of cysteinyl-leukotriene receptor subtypes. *Life Sci.,* 2002, *71*, 611-622.

[5] Bäck M., Norel X., Walch L., Gascard J.P., De Montpreville V., Dahlén S.E. *et al.* — Prostacyclin modulation of contractions of the human pulmonary artery by cysteinyl-leukotrienes. *Eur. J. Pharmacol.,* 2000, *401*, 389-395.

[6] Bäck M., Qui H., Haeggström J.Z., Sakata K. — Leukotriene B_4 is an indirectly acting vasoconstrictor in guinea pig aorta via an inducible type of BLT receptor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.,* 2004, *287*, H419-H424.

[7] Bäck M., Bu D.X., Bränström R., Sheikine Y., Yan Z.Q., Hansson G.K. — Leukotriene B_4 signaling through NF-ϰB-dependent BLT_1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 2005, *102*, 17501-17506.

[8] Bäck M., Leclercq A., Norel X., Meilhac O., Michel J.B. — Increased inflammatory circuits within the leukotriene pathway in atherosclerosis. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.,* 2006, *99*, 342.

[9] Cipollone F., Mezzetti A., Fazia M.L., Cuccurullo C., Iezzi A., Ucchino S. *et al.* — Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.,* 2005, *25,* 1665-1670.

[10] Carry M., Korley V., Willerson J.T., Weigelt L., Ford-Hutchinson A.W., Tagari P. — Increased urinary leukotriene excretion in patients with cardiac ischemia. In vivo evidence for 5-lipoxygenase activation. *Circulation,* 1992, *85,* 230-236.

[11] Helgadottir A., Manolescu A., Thorleifsson G., Gretarsdottir S., Jonsdottir H., Thorsteinsdottir U. *et al.* — The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat. Genet.,* 2004, *36*, 233-239.

[12] Hoffmann R., Mintz G.S. — Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and prevention. *Eur. Heart. J.,* 2000, *21*, 1739-1749.

[13] Zhao L., Moos M.P., Grabner R., Pedrono F., Fan J., Kaiser B. *et al.* — The 5-lipoxygenase pathway promotes pathogenesis of hyperlipidemia-dependent aortic aneurysm. Nat. Med. 2004, *10*, 966-973.

[14] Fontaine V., Touat Z., Mtairag E.M., Vranckx R., Louedec L., Houard X. *et al.* — Role of leukocyte elastase in preventing cellular re-colonization of the mural thrombus. *Am. J. Pathol.,* 2004, *164*, 2077-2087.

[15] Stanke-Labesque F., Devillier P., Bedouch P., Cracowski J.L., Chavanon O., Bessard G. — Angiotensin II-induced contractions in human internal mammary artery : effects of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition. *Cardiovasc. Res.,* 2000, *47*, 376-383.

[16] Dahlén S.E., Bäck M. — Leukotriene receptors : functional aspects and future targets. *Clin. Exp. Allergy. Rev.,* 2001, *1,* 137-141.

[17] Hakonarson H., Thorvaldsson S., Helgadottir A., Gudbjartsson D., Zink F., Andresdottir M. *et al.* — Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction : a randomized trial. *JAMA,* 2005, *293*, 2245-2256.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Votre travail démontre le rôle des leucotriènes dans les processus inflammatoires de l'athérosclérose. Avez-vous étudié le rôle du tabac dans leur production ?

Nous avons récemment étudié les concentrations de leucotriènes dans le fluide créviculaire gingival, prélevé au moment d'un examen dentaire. Ensuite, un doppler de l'artère carotide a été effectué en recherchant de l'athérosclérose chez ces sujets. Les résultats ont montré des taux de leucotriènes plus élevés chez les sujets chez qui nous avons retrouvé une plaque d'athérome sur le doppler. De plus, les taux de leucotriènes dans le fluide créviculaire gingival étaient indépendants du statut dentaire. Par contre, il n'y avait pas suffisamment de fumeurs parmi ces sujets pour nous permettre d'analyser l'effet du tabagisme sur les taux de leucotriènes. D'autres études, dans d'autres contextes que l'athérosclérose, ont montré que les fumeurs ont des taux des leucotriènes élevés comparés avec des non-fumeurs dans l'air exhalé et condensé, dans le sputum et dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Néanmoins, le mécanisme d'un éventuel effet du tabac sur la production des leucotriènes reste aujourd'hui inconnu. En effet, nous travaillons actuellement pour essayer de clarifier un lien potentiel du tabagisme et des leucotriènes dans l'athérosclérose.

M. Pierre GODEAU

On a décrit de façon exceptionnelle des cas d'angéite de Churg après usage d'antileucotriènes. Ces faits sont mal expliqués. On a pu incriminer aussi bien un sevrage trop rapide en corticoïdes qu'un effet rebond après arrêt des antileucotriènes. Avez-vous une explication à nous proposer ?

La survenue d'une vascularite par un traitement potentiellement anti-inflammatoire paraît contradictoire, et a évoqué l'hypothèse que celle-ci pourrait être liée à un sevrage ou une diminution des doses des corticoïdes. Une explication alternative est qu'il existe plusieurs récepteurs de leucotriènes, et que l'inhibition du récepteur $CysLT_1$ pourrait démasquer un effet pro-inflammatoire induit par le récepteur $CysLT_2$. En effet, nous avons démontré plusieurs effets vasculaires des leucotriènes qui ne sont pas inhibés par les antagonistes du récepteur $CysLT_1$. Il est probable que les récepteurs $CysLT_1$ et $CysLT_2$, au moins en partie, exercent des actions différentes dans le système cardiovasculaire. Par exemple, alors que des facteurs vasoconstricteurs sont libéré par l'activation du récepteur $CysLT_1$, la stimulation du récepteur $CysLT_2$ entraîne plutôt une libération du NO. Cette dernière notion pourrait aussi offrir un mécanisme potentiel aux céphalées décrites par presque 20 % des patients sous traitement par montelukast.

M. Francis-Bernard MICHEL

Après le prix Nobel de Samuelsson, l'étude de la cascade de l'acide arachidonique et des inhibiteurs dans différents niveaux a fait naître de grands espoirs. Pourquoi ce retard dans les applications au système cardio-vasculaire ? Ne craignez-vous pas, malgré la démonstration du rôle des leucotriènes dans l'athérosclérose, d'aboutir à une voie thérapeutique décevante ?

Bien que plus de vingt ans aient passé depuis le prix Nobel des Stockholmois du Karolinska, Bengt Samuelsson et Sune Bergström, et de sir John Vane pour leur découverte des leucotriènes, le rôle de ces médiateurs inflammatoires dans les maladies cardiovasculaires a, jusqu'ici effectivement en grande partie, été négligé. L'identification des leucotriènes comme les constituants de la bioactivité bronchoconstrictrice nommée « Slow Reacting Substance of Anaphylaxis » (SRS-A), a initialement orienté ce sujet de recherche vers les maladies respiratoires. La notion d'inflammation dans l'athérosclérose,

qui a émergé pendant la dernière décennie, a ensuite ouvert un intérêt aux médiateurs pro-inflammatoires dans les maladies cardiovasculaires. Cependant, ce dernier domaine de recherche a plutôt été focalisé sur les médiateurs peptidique (cytokines, chimiokines) et non sur ces médiateurs lipidique générés à partir des phospholipides membranaires. Ce n'est que très récemment que cette dernière notion a été évoquée. Les effets des anti-leucotriènes se sont peut être avérés moins efficaces dans le traitement de l'asthme que ceux que l'on pouvait s'attendre compte tenu de leurs puissants effets bronchoconstricteur *in vitro*. Il y a effectivement un risque que la même chose se reproduise avec un anti-leucotriène pour les maladies cardiovasculaires. Cependant, nous avons aujourd'hui plus d'outils et de modèles pour évaluer les effets des leucotriènes dans la maladie. Par exemple, quand les antagonistes du récepteur $CysLT_1$ ont été introduits dans le traitement de l'asthme en 1998, la séquence de ce récepteur n'était même pas connue. Nous connaissons aujourd'hui les séquences et la distribution des différentes sous-classes de ces récepteurs, ce qui facilitera le procés d'identifier les cibles les plus appropriées. De plus, plusieurs études mécaniques indiquent les récepteurs du LTB_4 comme des cibles thérapeutiques potentielles dans l'athérosclérose, ce qui représentera une autre mode d'action que les anti-leucotriènes utilisés dans le traitement de l'asthme.

M. Jean-Luc de GENNES

Y a-t-il des inhibiteurs de synthèse des leucotriènes ?

Il existe plusieurs principe différentes d'inhiber la synthèse des leucotriènes. Un inhibiteur de l'enzyme 5-lipoxygenase, Zileuton, a par exemple auparavant été utilisé cliniquement dans le traitement de l'asthme aux Etats-Unis. Autrement, la protéine d'activation de la 5-LO (FLAP) ainsi que la LTA_4 hydrolase peuvent aussi être ciblées pour empêcher la production des leucotriènes. Dans ce contexte il est intéressant de noter qu'une étude récente, évaluant des biomarqueurs associés aux syndrômes coronariens aigus, a relevé un très faible effet d'un inhibiteur de la FLAP sur la production du LTB_4 après stimulation des leucocytes *ex-vivo*. De plus, les taux des cystényl-leucotriènes dans l'urine de ces patients étaient *élevés* d'une façon significative comparés au placebo. Les résultats de cette étude sont donc difficilement interprétables et suggèrent la difficulté d'inhiber la synthèse des leucotriènes *in vivo*. On a d'ailleurs appris, par un communiqué de presse le 5 octobre 2006, que cette dernière étude est désormais arrêtée.

M. Patrice QUENEAU

Vous avez évoqué l'espoir de perspectives thérapeutiques. Où en est-on, concernant ces espérances ? Notamment doit-on considérer, que dans ce sens, il faudrait envisager des traitements précoces, au début de la maladie athéroscléreuse ?

Il existe donc déjà des médicaments ciblant les leucotriènes, soit sur le marché, soit en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Il est pourtant difficile d'évaluer leurs effets sur une maladie comme l'athérosclérose, qui évolue pendant plusieurs décennies. Il nous reste donc à extrapoler les résultats des études experimentales, effectuées par nous même et d'autres, suggérant des effets bénéfices des traitements anti-leucotriènes. Dans ces dernières études, il s'agit cependant surtout d'une prévention ou d'une inhibition du développement de l'athérosclérose chez des animaux. Ces conditions, en effet, ne peuvent être reproduites chez l'homme que par un traitement très précoce. En effet, il n'est

pas envisageable de commencer un traitement contre l'athérosclérose à l'âge de vingt-cinq ans. Le grand défi pour nous est donc de pouvoir trouver des preuves de concept mécaniques d'un effet soit stabilisant ou bien même renversant sur une athérosclérose déjà établie. A mon avis, ce ne sera que avec ce type de résultats que nous aboutirons à des stratégies thérapeutiques ciblant les leucotriènes dans le traitement des maladies cardio-vasculaires.

M. Raymond ARDAILLOU

Où est la prévalence dans les populations européennes du polymorphisme génétique de la 5 LO associée à l'athérosclérose ? Cette prévalence est-elle différente en Afrique et en Asie ? Des familles à risque porteuses du variant génétique ont-elles été identifiées en France ?

L'étude initiale associant des polymorphismes dans le promoteur du gene de la 5-LO avec un épaississement de l'artère carotide, a décrit que ces génoypes étaient retrouvés chez 6 % d'une population de 470 personnes venant de la région de Los Angeles. À ma connaissance, ces polymorphismes n'ont pas été recherchés ni dans des études françaises et ni dans d'autres pays d'Europe. Des polymorphismes génétiques ont également été décrits pour d'autres composantes de la voie 5-LO, et associés avec un risque élevé d'AVC et/ou d'infarctus du myocarde (IDM). Parmi ceux-ci, des haplotypes différents de la protéine d'activation de la 5-LO (FLAP) sont les plus étudiés. Ces derniers haplotypes ont initialement été décrits dans une population islandaise, et puis reproduits aux Royaume-Uni, en Allemagne ainsi qu'au Japon et en Chine. Par contre, une étude américaine n'a pas retrouvé des associations significatives des ces haplotypes avec des AVC, ni avec des IDM, ce qui suggère des différences régionales. Cependant, comme les haplotypes retrouvés varient selon les études, et comme il parait que le risque associé au genotype est plus prononcé chez l'homme que chez la femme, les études ne sont pas tout-à-fait comparables. Finalement, les méthodes utilisées pour mesurer la production des leucotriènes dans ces études sont discutables, et la fonctionnalité de ces polymorphismes en terme de synthèse de leucotriènes reste donc à établir. Cette dernière notion souligne également la nécessité d'une méthode standardisée pour les mesures de leucotriènes chez des patients dans le contexte de l'athérosclérose.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1523-1532, séance du 10 octobre 2006

INFORMATION

Avis du Conseil Économique et Social sur la coopération sanitaire française dans les pays en développement

MOTS-CLÉS : Santé Mondiale. Coopération Internationale. Pays en développement.

Marc GENTILINI*

RÉSUMÉ

Devant une situation sanitaire mondiale qui s'aggrave avec l'extension de la pauvreté du plus grand nombre, et un accès à la santé de plus en plus inégal, on doit déplorer, malgré quelques avancées, un déclin de fait de notre présence auprès des responsables sanitaires des pays partenaires et surtout auprès des populations, alors même que le savoir faire français spécifique en matière de santé dans les PED est universellement reconnu.

La dimension altruiste portée par le concept de **co-opération** risque de disparaître progressivement, sous la démarche technico-bancaire de l'AFD et la problématique politique du ministère des Affaires étrangères. Le partenaire de cette " nouvelle coopération " est " rangé " parmi les étrangers, à qui l'on donne ou l'on prête sans chaleur. La coopération apparaît désincarnée et la réforme actuelle, par trop financière. Le Conseil Économique et Social rappelle, avec force, que ce thème doit demeurer celui de la solidarité, de la fraternité et du partage, en particulier s'agissant de la coopération sanitaire.

INTRODUCTION

En date du 26 septembre 2006 [1], le Ministre des Affaires Etrangères français et son homologue norvégien, tous deux médecins, affirment : " la santé, désormais, est un sujet majeur de politique étrangère... Elle est aujourd'hui une

* Membre de l'Académie nationale de médecine, Rapporteur au nom de la section des relations extérieures au Comité Économique et Social, Paris.

question politique et diplomatique de premier ordre, inscrite dans les grands agendas internationaux ''. En effet, tous les leaders du monde, passés ou présents, peut-être même futurs, Jimmy Carter, Bill Clinton, le Président Bush jusqu'à des généraux putschistes convertis ou reconvertis, se préoccupent '' d'humanitaire ''. Les milliardaires ne sont pas en reste : Bill et Melinda Gates privilégient le secteur de la santé et mènent une croisade caritative dont les pays pauvres bénéficient dans l'immédiat. Ainsi, tous les responsables politiques et économiques affichent-ils leur volonté de faire de l'**accès à la santé**, condition préalable au développement durable, leur priorité ! Et l'humanitaire est devenu un thème à la mode, '' politiquement correct ''.

Mais, alors que le savoir-faire français spécifique en matière de santé dans les pays en développement, universellement reconnu, parfois copié, militerait en faveur d'un engagement beaucoup plus actif, nous constatons au contraire un déclin de la présence française sur le terrain avec retrait des hommes et réduction des moyens.

Dans cette note d'information sont rapportées les principales conclusions du travail présenté devant le *Conseil Economique et Social* (CES) qui s'est auto-saisi, sur ma proposition, de la situation actuelle de la *coopération sanitaire française dans les pays en développement* [2].

Je voudrais, avant de les aborder, rappeler la qualité du travail effectué par ceux d'entre vous qui ont consacré de longues années au service des pays pauvres dans le domaine de la santé, de la formation, de la recherche.

Il convient également de tenir compte de travaux récents : le rapport remis au Premier Ministre par le député (et médecin), Pierre Morange [3], les travaux de l'Académie des Sciences dont la presse s'est faite l'écho [4] et le rapport de Philippe Kourilsky [5] sur la recherche, en particulier dans les maladies infectieuses demandé par le Ministre des Affaires Etrangères.

Enfin, on ne doit pas oublier que si la coopération sanitaire constitue une dimension et un volet essentiels de l'aide au développement, l'un et l'autre sont reliés au passé de l'Europe du 20ème siècle. La France y est présente par deux processus historiques majeurs : la colonisation et la décolonisation. Il convient d'être lucide sur la pesanteur de cette dépendance.

LA COOPÉRATION SANITAIRE HIER

Dans l'ambiance actuelle *de repentance* manifestement excessive, il n'est pas aisé de rappeler l'Histoire et d'affirmer **l'acquis sanitaire** de la période coloniale : découverte de l'hématozoaire du paludisme par Laveran, du bacille de la peste par Yersin, dépistage ambulatoire des grandes endémies, campagnes de vaccinations, mise en place d'un réseau polyvalent de soins, création de jeunes écoles de médecine, naissance des Instituts Pasteur d'Outre-mer,

tous secteurs ayant connu un développement et une efficacité dus en grande partie à l'engagement et à la compétence des médecins militaires.

Après cette longue phase, les quarante années qui suivirent les indépendances, survenues vers 1960, peuvent être divisées en trois étapes :

— **1960 / 1980** : l'Aide Publique au Développement (APD) est importante ; l'expertise française confirmée avec un taux d'assistance technique équivalant à 50 % des moyens mis à la disposition des pays en développement par les pays développés ; à cette époque, il est parfois reproché à la Coopération un *hospitalo-centrisme*.

— **1980 / 2000** : pendant les vingt dernières années du 20ème siècle, la politique sanitaire française se modifie radicalement sous le poids de la démographie galopante et des critiques découlant en particulier de la *déclaration d'Alma Ata* en 1978 sur la priorité à donner aux soins de santé primaires avec comme objectif la *Santé pour tous en l'an 2000* (!). Nous passons d'une assistance technique de substitution à une assistance technique d'accompagnement mais le retrait s'opère, brutal, maladroit, blessant, mal reçu par nos partenaires et préjudiciable aux populations. Toutefois, dans cette même période, notre pays s'impose comme précurseur international dans le domaine du sida en prônant le droit aux médicaments pour tous les malades, (J. Chirac — Abidjan — Décembre 1997).

— **Depuis l'an 2000**, la France s'est engagée au sein de la communauté internationale en vue de la réalisation des *Objectifs de Développement pour le Millénaire* (ODM) : ODM 4 (réduction de la mortalité infantile), ODM 5 (amélioration de la santé maternelle), ODM 6 (combat contre le VIH/sida, le Paludisme, la tuberculose et d'autres maladies), et même ODM 8 (accès aux médicaments).

Sur le plan national, cette période est aussi marquée par la *réforme de la coopération* qui, entre autre, fixe une liste de *sept stratégies sectorielles* présentée par nos ambassadeurs aux responsables des pays partenaires et qui doit aboutir à l'élaboration d'un *Document Cadre de Partenariat* (DCP) retenant trois secteurs d'intervention prioritaire sur lesquels portera notre aide. Hélas, pour 2005, sur vingt-cinq DCP soumis à Paris, seuls neuf avaient retenu la santé !

Au cours de cette même période, on constate d'une part *l'augmentation de l'aide multilatérale* par rapport à *l'aide bilatérale* devenue minoritaire depuis 2004, d'autre part l'importance croissante de la *coopération décentralisée*. Tout se passe comme si l'Etat, n'ayant plus assez de moyens pour majorer l'APD, cherchait à diversifier ses sources de crédit à travers, en particulier, le concours des collectivités territoriales et le recours à l'aide privée.

LA COOPÉRATION SANITAIRE EN PRATIQUE AUJOURD'HUI

Il n'est pas nécessaire d'insister sur l'aggravation de l'état de santé des populations vivant dans les pays les plus pauvres, malgré les progrès accomplis par la science médicale au cours des cinquante dernières années. Cette dégradation concerne plus de cinq milliards d'individus sur les six milliards et demi que compte la planète.

L'explosion démographique, l'instabilité politique et économique, la corruption, les conflits armés régionaux, les guerres civiles, la disette ou la famine [a], l'inaccessibilité à l'eau, sont autant de causes, souvent cumulatives, responsables de la dégradation sanitaire et de la pauvreté : 50 % de la population mondiale n'a pas plus de deux dollars par an pour la santé.

Deux facteurs aggravent cette situation : le délabrement des structures de santé insuffisamment entretenues par les autorités locales et une carence grave en ressources humaines, les pays riches se comportant parfois au même titre que les institutions internationales comme des prédateurs de cerveaux en particulier de médecins et d'infirmiers attirés par un exercice plus facile, plus digne et des salaires plus élevés. La désertion médicale de l'Afrique, mais cela est vrai également pour certains pays d'Europe de l'Est, aboutit à des situations dramatiques : au Malawi, deux médecins pour cent mille habitants contre un pour trois mille en France !

Dans ce contexte, tandis que les endémies traditionnelles (paludisme, maladie du sommeil, bilharzioses...) n'ont cessé de sévir, souvent de s'étendre ou de réapparaître lorsqu'elles étaient presque maîtrisées, des maladies émergentes sont apparues tel le sida depuis 1981 avec son cortège de malades ou de morts. Sur les six millions de décès dus chaque année au sida, 90 % se situent dans les pays en développement, 60 % pour la seule Afrique subsaharienne où le paludisme tue encore un million de personnes par an. Mais en dehors des épidémies, malgré une amélioration de la santé maternelle et infantile, objectif explicite du millénaire pour le développement, la grossesse et la naissance restent encore des causes majeures de décès : plus de cinq cent mille femmes meurent chaque année dans les pays pauvres, de maladies liées à la procréation ; et dix millions d'enfants de moins de cinq ans meurent chaque année d'affections évitables.

---

a. Selon le FAO, en 2006, 854 millions souffrent de la faim, dont 820 millions dans les pays en voie de développement. Plus de 300 millions souffrent de malnutrition dont 190 millions d'enfants auxquels il faut ajouter 6 millions et demi de morts de faim chaque année (source IFPRI).

Face à cette aggravation, la France a majoré le volume global de l'APD [b] mais, au sein de celle-ci, la part affectée à la santé est en baisse : 4 % seulement sont affectés directement au bénéfice de la santé contre 11 % en moyenne dans les autres pays de l'OCDE. Même si nous occupons une place non négligeable dans certains programmes internationaux, en particulier depuis peu au *Fonds Mondial de lutte contre le sida, le paludisme et la tuberculose*, nous sommes beaucoup moins présents sur le terrain avec une réduction drastique du personnel de coopération sanitaire.

LES MOYENS DU REDRESSEMENT

Pour pallier ces carences, le CES a suggéré des propositions, les unes immédiatement applicables, les autres à moyen terme.

Il propose en effet :

— de **faire de la santé un secteur non négociable de notre coopération**. Les DCP présentés à nos partenaires devraient obligatoirement comporter un volet sanitaire. La santé ne doit pas être considérée comme une *matière facultative*, à *option*, mais au contraire une *matière obligatoire*. Elle ne saurait être mise au choix mais doit s'imposer ; d'autant qu'il s'agit d'un volet " non marchand " de la coopération, au-dessus de tout soupçon.

— de lier intimement l'**action sanitaire** à l'**action éducative**, mobilisant davantage l'éducation nationale française et les organismes de coopération francophones (OIF) dont on doit regretter l'absence de politique réelle de santé et de faire en sorte que la tripe démarche " **soigner — éduquer — nourrir** " permette le développement durable de ces pays pauvres.

— de s'engager certes pleinement dans le **multilatéralisme** mais à condition de peser sur ses choix stratégiques et de pénétrer davantage les milieux internationaux par les experts français, pratiquant un antrisme analogue à celui de nos partenaires anglo-saxons.

— de renforcer le **bilatéralisme** : le maintien d'une relation bilatérale est unanimement réclamé et l'engagement dans le multilatéral doit s'opérer par *addition* et non par *soustraction* au détriment du **bilatéral ;** sans pour autant retourner à une conception désuète de coopération de suppléance mais en créant un partenariat à fois respectueux et efficace dans ses réalisations. Le CES considère que ce serait une faute sanitaire et une faute politique que de sacrifier le bilatéral au profit du multilatéral. Les assistants techniques de terrain victimes d'une déflation majeure (cf. tableau) doivent au contraire

b. Prévu à 0,7 % du revenu national brut (RNB) en 1970, l'APD s'est effondrée à 0,3 % en 1990 pour atteindre 0,4 % puis 0,50 % en 2007 et être à nouveau fixée à 0,7 % en 2012 (cf. Conférence de Monterey).

être en partie renforcés et des moyens financiers dégagés pour leur permettre d'exister.

— de mobiliser davantage les associations de travailleurs migrants en faveur de **réalisations sanitaires et éducatives** dans les villages d'immigration tout en contrôlant avec rigueur l'argent versé. A cet égard, il est regrettable qu'une partie de l'opinion publique française s'enflamme pour des faits ponctuels (évacuation du squat de Cachan, embarcations d'immigrés clandestins vers les Canaries...) et reste peu mobilisée dans la lutte pour le développement durable des pays pauvres dans les pays d'émigration.

— de mieux apprécier, coordonner et évaluer la **coopération décentralisée** (Régions, Départements, Mairies). L'engagement des collectivités locales dans le domaine de la coopération est réel, constitue leur volet de politique étrangère et traduit leur souci de solidarité internationale. Mais l'implication de ces collectivités proches du terrain ne doit pas tourner au " tourisme sanitaire " ou se limiter à des transferts de matériel médico-technique usagé ou obsolète. Là comme ailleurs l'évaluation du travail accompli doit être traité avec rigueur et sans complaisance.

— d'utiliser les structures de l'Outre-Mer français comme base avancée de notre coopération sanitaire. Les **Collectivités d'Outre-Mer** (COM) disposent de compétences et d'outils spécifiques à travers le *fonds de coopération régional* et le *fonds pacifique* permettant d'envisager la création de plateformes permanentes de coopération entre elles et les pays voisins ; coopération de voisinage perçue comme un plus pour l'image de l'Outre-Mer et celle de la coopération française [c].

— de renforcer les **ressources humaines** dans le domaine sanitaire, priorité absolue dans les pays pauvres, tant sont dramatiques les conséquences de l'exode des élites. Cette carence en ressources humaines ne cesse de s'aggraver et a été dénoncée par l'Organisation Mondiale de la Santé, qui en a fait son thème de l'année 2006. La fuite des cerveaux opère une saignée qui, jointe à la mortalité des élites par le sida, pourrait être fatale aux pays les plus meurtris. Elle est aggravée par nos propres carences en démographie médicale et infirmière et par l'effet prédateur des organisations internationales qui détourne vers elles les techniciens les mieux formés. Pour freiner cette désertion [d], il convient de redéployer le partenariat hospitalo-universitaire mais avec réciprocité, en réelle harmonie avec les responsables politiques et techniques des pays pauvres riches. Dans ce domaine, une politique active de maintenance de la formation continue doit être également privilégiée, renforcée lorsqu'elle existe, et soutenue dans la durée en recourant aux méthodes modernes de communication.

---

c. Le 12 avril 2006, un centre de recherche et de veille sur les maladies émergentes à visée régionale a été créé dans le département de La Réunion au décours de l'épidémie du chikungugnya.

d. On compte un à deux médecins pour 100 000 habitants au Malawi, un pour 3 000 en France.

— d'instituer un **service civique national**. La décision du 28 octobre 1997 de suspendre le service national obligatoire (750 000 appelés par an) a brutalement tari une source importante, compétente et généreuse de jeunes citoyens qui trouvaient, à travers le volontariat du service national en entreprise, en aide technique, dans le service de défense et de sécurité civile, une expérience enrichissante et rendaient des services appréciés. Parallèlement à la décision de 1997, le législateur avait prévu un statut du volontariat civil qui semble actuellement être le thème d'intervention du pouvoir exécutif et législatif. Un *service civique civil* constituerait un vivier où la coopération sanitaire puiserait les ressources humaines qui font si cruellement défaut. En pratique, la nécessité de renforcer d'urgence ce vivier impliquerait, dans l'immédiat, le recrutement de 100 à 300 coopérants sanitaires de tous niveaux susceptibles d'être formés de façon complémentaire en quelques semaines.

— s'agissant de la **recherche**, il apparaît déplorable que le brillant réseau mis en place par la France pendant la période coloniale et au décours de celle-ci : (Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), Institut de Recherche et de Développement (IRD) [e], Institut National de la Santé de la Recherche (INSERM), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), Institut National d'Etudes Démographique (INED), Agence Nationale de Recherche contre le Sida (ANRS). Sans omettre les nombreux centres de recherche des universités, et celui spécifique du Pharo f, sans parler de la recherche émanant du secteur privé, on ne peut que déplorer que cet ensemble unique pour les pays européens ait une action dispersée et brouillonne et parfois concurrentielle [1]. Ce manque de concertation, de coordination, d'harmonisation aboutit à des doublons préjudiciables à la place et au rayonnement scientifique de la France et au développement de la recherche en Afrique.

L'on doit regretter également l'absence d'engagements à l'égard des structures de recherche locales. Globalement, l'Afrique ne pèse que 0,7 % dans les publications scientifiques et ne représente que 3 % des dépôts de brevets (A. Capron). L'on doit déplorer l'absence d'engagement dans cette direction au sein du " pacte de recherche " adopté par l'Assemblée nationale et par le 6ème Programme-cadre européen de recherche et de développement (PCRD) qui n'alloue que 4 % des moyens aux activités internationales (rapport de l'Académie des Sciences 2006).

---

e. Ancien ORSTOM (Office de Recherche Scientifique et Technique d'Outre-Mer).

f. INTSSA (Institut de Médecine Tropicale des Services de Santé des Armées) à Marseille.

g. A Dakar, à côté du Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) créé à l'Hôpital de Fann, avec des crédits privés et associatifs, a été érigé un centre concurrent financé par des crédits français (IRD, ANRS) et de l'Union Européenne (UE).

— de coopérer avec **l'Industrie pharmaceutique** pour organiser l'achat et la distribution de médicaments. Le coût des médicaments reste encore trop élevé en dépit des baisses consenties par les grandes firmes pharmaceutiques et les accords sur la propriété individuelle. De plus, la distribution des médicaments n'est pas sécurisée en durée et en qualité. Elle est affectée pour plus de 50 % de son montant par la contrefaçon, les détournements et les reventes illicites. Toutes les dispositions retenues lors de la *Conférence de Paris* (2006) doivent être complétées par un contrôle de qualité et une distribution rigoureuse [2].

— de demander aux **Organisations non gouvernementales** (ONG) dans le domaine de la santé, dont l'apport est incontestable mais trop dispersé, qu'il s'agisse de l'aide dans l'urgence humanitaire ou de l'aide dans la durée, d'agir avec plus de concertation entre elles et avec les Etats partenaires. L'idée de faire transiter une partie plus importante des APD par les ONG est plus répandue dans les autres grands pays donateurs que chez nous. Même si l'Etat a pris récemment l'engagement de doubler d'ici cinq ans le montant des financements de l'APD destinée aux ONG. Ce mode de transit a l'intérêt de dépolitiser la démarche et de mobiliser le vivier en ressources humaines qu'elles constituent.

— de rechercher de **nouvelles sources de financement** [i]. Les sources traditionnelles, étatiques, de la coopération sanitaire ne suffisent plus, compte tenu de l'importance des problèmes à résoudre. La mobilisation de l'opinion publique a des effets imprévisibles trop souvent événementiels, tantôt généreux (tsunami 2004), tantôt éloignés d'un objectif au long cours non médiatisable. Il est donc indispensable de rechercher de nouvelles sources de financement. La *taxe sur les billets d'avion* va dans cette direction. Elle ne rapportera pas, cependant, des sommes considérables (autour de 200 millions d'euros) mais constitue une démarche initiatique permettant d'envisager la mobilisation dans d'autres secteurs : contribution volontaire de toutes les entreprises travaillant dans les PVD, sanction ferme de l'usage de paradis fiscaux, taxation des ventes d'armes [j]. La part défiscalisable de l'impôt sur le revenu, qui a été cependant relevée en France jusqu'à 20 %, ne suffit pas à mobiliser l'opinion publique et à faire de cette possibilité un " impôt choisi " par le contribuable ; on doit souhaiter que cette formule soit exposée de façon plus incitative, sous

---

h. En juin 2006 a été créée par le Ministère des Affaires Etrangères UNITAID dont l'objet est, entre autres, la facilitation internationale d'achat de médicaments.

i. Une étude est en cours au Conseil Economique et Social sur les nouvelles sources de financement et un avis sera émis avant la fin de l'année [5].

j. Les pays pauvres gaspillent trop souvent, en dépenses militaires, l'équivalent des sommes nécessaires en vue de rendre accessible l'enseignement primaire pour tous et d'obtenir la réduction de la mortalité infantile de 66 % pour 2015, un des ODM. Dans les années 1990-2000, ces dépenses ont, en Afrique subsaharienne, augmenté de 47 %, tandis que l'espérance de vie tombait au-dessous de 47 ans.

forme de création d'un **fonds de coopération sanitaire**, complémentaire de l'APD.

— de créer d'urgence une **cellule réellement active** pouvant examiner de façon transversale les actions des **trois niveaux de santé** (santé publique, formation, recherche) impliquant différentes directions politiques afin de définir et d'imposer un **plan concerté annuel d'actions** entre tous les partenaires. C'est celle-ci qui devrait choisir, en plein accord avec les responsables sanitaires des pays étrangers, les priorités, l'exécution des programmes et leur évaluation. Car, d'une façon générale, notre coopération en matière de santé apparaît sans objectifs précis, sans cohérence, souvent en concurrence franco-française ou entre notre coopération et la coopération internationale.

Toutes ces remarques impliquent que la coopération ne soit pas un domaine réservé politiquement mais adopté par la **société civile**, mieux informée, afin qu'elle s'en approprie les enjeux. Une **vaste campagne d'information** devrait entraîner une meilleure mobilisation de l'opinion et les échéances politiques proches devraient être un temps d'incitation à des choix qui conditionnent à la fois l'avenir de la France à l'intérieur de l'Hexagone et son rayonnement à l'extérieur.

Il conviendrait enfin que soit complétée et clarifiée la **réforme de la coopération** en général, et de la coopération sanitaire en particulier, *réforme inachevée* préjudiciable à la son efficacité et à notre image.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Douste-Blazy Ph., Gahr Store J. — La santé, un sujet de politique étrangère — La Croix (20 septembre 2006).

[2] Gentilini M. (rapporteur) — La Coopération sanitaire française dans les pays en développement — Conseil Economique et Social nº 2006-08 (JO Ed.).

[3] Morange P., Kerouedan D. — " Evaluation de l'action de la France en faveur de la réalisation des Objectifs du millénaire pour le développement dans le domaine de la santé. Articulation et coordination des aides bilatérales et de la participation de la France aux programmes multilatéraux du secteur de la santé " - Rapport au Premier ministre (7 juin 2005).

[4] Kourilsky Ph. — Optimiser l'action de la France pour l'amélioration de la santé mondiale : Le cas de la surveillance et de la recherche sur les maladies infectieuses — Rapport aux Ministres des Affaires Etrangères, de la Recherche, et de la santé et des solidarités (2006) (à paraître Documentation Française).

[5] Lemercier J., De La Loyere G. (rapporteurs) — Les objectifs de développement du millénaire : quels financements innovants ? Conseil Économique et social, 2006, 22.

[6] Orth G., Sansonetti Ph. — La Maîtrise des maladies infectieuses : un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique — Académie des Sciences — 1 volume — 2006 (EDP Sciences)

ANNEXE

TABLEAU. — Evolution des effectifs de l'assistance technique dans le domaine de la santé (de 2001 à 2006).

	Au 31 décembre					Transferts AFD 2006	Créations 2006 (prop.)
	2001	2002	2003	2004	2005		
Assistants techniques	212	207	202	196	138	43	34
Pays	*198*	*192*	*187*	*184*	*113*	*43*	*6*
Inter Etats (+ multi)	*14*	*15*	*15*	*12*	*25*	*0*	*28*
Volontaires internationaux	17	14	16	21	10	0	0
Pays	*15*	*12*	*14*	*20*	*10*	*0*	*0*
Inter Etats	*2*	*2*	*2*	*1*		*0*	*0*
Total	229	221	218	217	148	43	34
Variation		*– 3 %*	*– 1 %*	*0 %*	*– 32 %*		

Source : Ministère des Affaires Etrangères, DGCID, sous-direction des politiques sectorielles, bureau santé-protection sociale, 11 janvier 2006 « Bilan secteur santé ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 6, 1533-1550, séance du 20 juin 2006

RAPPORT 06-12

*au nom d'un groupe de travail***

Le diagnostic en médecine : histoire, mise en œuvre présente, perspectives

MOTS-CLÉS : TECHNIQUES ET PROCÉDÉS DIAGNOSTIQUES. ERREURS DIAGNOSTIC. FORMATION CONTINUE. EVALUATION RÉSULTATS ET MÉTHODES (SOINS). TÉLÉMÉDECINE.

Medical diagnosis : past, present and future

KEY-WORDS (Index Medicus) : DIAGNOSTIC TECHNIQUES AND PROCEDURES. DIAGNOSTIC ERRORS. EDUCATION, CONTINUING. OUTCOME AND PROCESS (HEALTH CARE). TELEMEDICINE.

Pierre GODEAU* et Daniel COUTURIER*

RÉSUMÉ

Le diagnostic permet de reconnaître une maladie pour en assurer une prise en charge appropriée. Le diagnostic, élément essentiel de la décision médicale, relève de la responsabilité du médecin. Le concept remonte aux origines de la médecine, la rationalité de la démarche diagnostique s'est enrichie au cours des deux derniers siècles des apports de la science. Le schéma selon lequel le diagnostic est issu du recueil et de la hiérarchisation des symptômes et des signes cliniques, confirmé et précisé par les examens complémentaires doit être gardé en mémoire comme un principe fondamental. L'élaboration du diagnostic bénéficie de nombreuses innovations. Elles concernent les moyens techniques disponibles (biologie, imagerie) et les nouvelles méthodes pour tirer partie des données (statistiques, algorithme). Le développement des moyens de diagnostic impose de nouvelles responsabilités aux médecins : renouvellement des connaissances exigeant une formation continue efficace, bon usage des moyens disponibles imposant l'évaluation des pratiques professionnelles. La mise en œuvre du diagnostic doit tenir compte de l'évolution de la société : le malade et son entourage demandent à être considérés comme des partenaires. L'information du malade, même si elle doit être nuancée en fonction des circonstances, est une obligation. Le public n'admet pas l'erreur diagnostique, le développement des plaintes en résulte. Il faut que les médecins soient avertis et

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : Pierre AMBROISE-THOMAS, André AURENGO, Marie-Germaine BOUSSER, François DUBOIS, Jean DUBOUSSET, Charles HAAS, Bernard HILLEMAND, Henri LÔO, Jean-Daniel SRAER.

préparés à cette situation. On doit considérer à part le rôle du diagnostic dans la décision médicale en situation d'urgence. Si on s'aventure à prévoir l'évolution, on retient : la recherche d'investigations non traumatisantes, le rôle de l'informatique dans la diffusion des connaissances, l'influence de la télémédecine dans l'organisation sanitaire, l'influence des associations de malades notamment dans la prise en charge des maladies rares.

SUMMARY

Accurate diagnosis is essential for appropriate patient management. Diagnosis is therefore a key element in the medical decision-making process, and is the physician's responsibility. The diagnostic concept dates back to the very origins of medicine itself, but the diagnostic process has been enriched by scientific progress during the past two centuries. It should not be forgotten that, fundamentally, diagnosis is based on the collection and classification of clinical signs and symptoms, as confirmed and refined by technical investigations. The diagnostic process has benefited enormously from technical innovations (biology, imaging, etc.) and from new methods of data analysis (statistical methods and algorithms). This progress imposes new responsibilities on the clinician, who must remain up-to-date through effective continuous education, and must use the available tools appropriately, notably by following practice guidelines. It should also be borne in mind that the patient and family increasingly wish to be considered partners in the diagnostic process. The patient must be kept informed, although discretion may be required in some cases. The public are outraged at erroneous diagnoses, as reflected by the increase in litigation. Physicians must therefore be prepared to deal with such situations. The place of the diagnostic process in the emergency setting is a special case. Likely future trends include less-invasive investigations, the use of computers to democratize medical knowledge, the impact of telemedicine on healthcare organization, and the growing involvement of patient associations in the management of rare diseases.

La médecine est une discipline dont le développement continu modifie en permanence les conditions d'exercice.

Le diagnostic est un des éléments essentiels de la décision médicale [1] car l'identification d'un syndrome ou d'une maladie est le plus souvent le préalable d'une prise en charge appropriée du patient ce qui est clairement exprimé dans l'article 33 du Code de Déontologie quand il prévoit que « le médecin doit toujours élaborer son diagnostic avec le plus grand soin, en y consacrant le temps nécessaire, en s'aidant dans la mesure du possible des méthodes scientifiques les plus adaptées et, s'il y a lieu, de concours appropriés ». Toutefois, l'absence de diagnostic précis ne condamne pas à l'immobilisme, notamment en cas d'urgence ou en situation de réanimation où l'évaluation des critères de gravité et la restauration de l'homéostasie prennent le pas sur toutes autres considérations [2].

La définition même du mot diagnostic a suscité de nombreuses propositions. Nous nous bornerons à la formulation de Littré : le diagnostic est **« l'art de reconnaître les maladies par leurs symptômes et de les distinguer les unes des autres ».**

Prétendre accéder à la vérité scientifique n'est qu'un leurre et la démarche diagnostique a des buts plus modestes : « C'est le choix de l'hypothèse la plus vraisemblable parmi une sélection d'hypothèses plausibles qui ont été au préalable hiérarchisées » (P. Pottier) [3]. Le but final étant **l'identification d'une maladie pour une prise en charge appropriée**, il s'agit donc d'une démarche intellectuelle utilisant les avancées de la science dans le respect de la personne humaine, chaque être humain, donc chaque malade, étant un être unique.

Si l'évolution récente de la pratique médicale a conduit à prévoir certaines délégations de compétence, l'élaboration du diagnostic appartient fondamentalement à la responsabilité du médecin.

Une étude exhaustive du « diagnostic en médecine » n'est guère envisageable et seul un survol synthétique est susceptible d'apporter une aide concrète au praticien dans l'exercice de ses fonctions et aux pouvoirs publics dans l'évaluation de l'apport des nouvelles techniques.

Dans un but pragmatique, nous limiterons notre propos au diagnostic en pratique courante, écartant délibérément les problèmes spécifiques du diagnostic prénatal et néonatal, du diagnostic prédictif, du dépistage de masse, du diagnostic en épidémiologie et dans le relevé de l'activité des centres hospitaliers.

Respectant le plan proposé à l'Académie nationale de médecine par la Direction générale de la santé : histoire, mise en œuvre présente, perspectives, notre groupe de travail s'est efforcé d'effectuer un rapport simplificateur, envisageant, après un bref rappel historique, les principaux paramètres de la démarche diagnostique dans l'état actuel de nos connaissances et de la pratique médicale avant d'ébaucher quelques perspectives d'avenir.

HISTOIRE DU DIAGNOSTIC

A ses origines, la médecine était essentiellement magico-religieuse, le diagnostic appartenait aux devins, aux oracles et aux prêtres. Avec Hippocrate, la conception de la médecine devint plus rationnelle et le diagnostic (encore volontiers confondu avec le pronostic) fondé sur un examen clinique minutieux.

Au XVII^{e} et au XVIII^{e} siècle, la démonstration de la circulation du sang par Harvey introduisit la médecine dans le monde de la mécanique ; Morgagni fonda l'anatomopathologie et la méthode anatomoclinique prit naissance. Son essor se fit dans le cadre du développement de la sémiologie, lui-même lié à la

découverte de la percussion à la fin du XVIII^e^ siècle (Auenbrugger) et à celle de l'auscultation (Laennec) au début du XIX^e^ siècle. Au cours de ce même siècle elle atteignit sa plénitude avec l'apparition de l'anatomopathologie microscopique (Broca). A la méthode anatomoclinique vint s'adjoindre avec Claude Bernard la méthode physioclinique introduisant la physiopathologie et la biologie. Le XIX^e^ siècle vit les débuts de la bactériologie, de l'immunologie et de l'imagerie médicale. Le XX^e^ siècle fut marqué par le développement de l'endoscopie et des prélèvements biopsiques rendus nécessaires aussi par l'essor de la chirurgie, l'artériographie précédant les méthodes d'explorations non traumatisantes : explorations isotopiques, tomodensitométrie et résonance magnétique nucléaire, l'usage de l'échographie et de l'effet doppler.

La biochimie, la génétique permirent progressivement de substituer à l'étalon or de la confrontation anatomoclinique des critères plus subtils, le passage de l'échelon microscopique au stade de l'échelon moléculaire modifiant progressivement mais radicalement nos conceptions du diagnostic en médecine. Ainsi la médecine des deux derniers siècles a vu se confirmer la rationalité de la démarche médicale puis son développement scientifique, des lésions tissulaires on est passé à la biologie moléculaire.

LE DIAGNOSTIC EN MEDECINE : ETAT ACTUEL

La démarche intellectuelle consacrée par l'usage permettant d'identifier une maladie à partir de la hiérarchisation des symptômes recueillis à l'interrogatoire du patient et des signes constatés au cours de l'examen clinique reste le processus de base de la médecine quotidienne : les informations complémentaires, mais souvent déterminantes, fournies par la biologie, l'imagerie médicale , les banques de données, informatisées ou non, la génétique etc., devraient en principe n'être consultées que dans un deuxième temps, dans un but à la fois d'efficacité, d'économie de temps et de moyens. On évitera ainsi des investigations inutiles aux conséquences fâcheuses à la fois coûteuses et psychologiquement mal vécues par le patient et son entourage. Certes, elles peuvent faire rectifier une orientation erronée, abandonner de fausses pistes, évoquer des perspectives insoupçonnées mais elles risquent aussi de rompre le fil conducteur intellectuel de la démarche diagnostique et d'égarer le praticien, retardant parfois la décision thérapeutique et provoquant des atermoiements inopportuns.

Toutefois, cette séquence chronologique idéale : « du symptôme au diagnostic » est de plus en plus bouleversée par le développement et la diffusion des bilans de dépistage dont la conséquence est l'éventuelle mise en alerte de tout un système exploratoire lourd, complexe et coûteux devant la constatation d'une anomalie biologique ou morphologique dont souvent la signification pathologique n'est pas facile à établir. Il se pose d'ailleurs dans ce contexte le

problème des frontières entre le normal et le pathologique, entre le normal et l'optimal et le risque de décision thérapeutique inutile ou inappropriée pour un diagnostic posé en excès.

La place qu'occupe actuellement le concept de diagnostic dans la pratique médicale résulte à la fois des évolutions de la médecine et des comportements des médecins et de celle de la société qui demande désormais à être informée et même reconnue comme un partenaire de la démarche diagnostique.

L'évolution des moyens de diagnostic, l'affinement des critères

Pour améliorer l'exactitude et la précision du diagnostic les efforts ont porté sur les investigations complémentaires à la clinique et sur les méthodologies destinées à prendre en considération tous les arguments et faire jouer objectivement à chacun d'eux sa valeur.

Le développement des moyens techniques complémentaires

L'innovation en médecine concerne pour une large part les moyens diagnostiques. Il s'agit de mettre à la disposition des malades et des médecins des investigations améliorant à la fois l'exactitude et la précision du diagnostic en respectant la sécurité et le confort du patient, prenant aussi en compte leur coût.

Le foisonnement des propositions de nouveaux dosages biologiques, de tests génétiques, de procédés d'imagerie impose aux médecins de difficiles responsabilités. Une nouvelle investigation entraîne plusieurs questions dont il ne connaît que partiellement les réponses. Il s'agit de prendre en compte la reproductibilité, l'influence de la qualification de l'opérateur, la place qu'occupe le nouveau test par rapport aux éléments dont on disposait jusque là. Interviennent aussi des considérations subjectives, d'un côté la demande, ou plutôt l'attrait de l'usager pour une nouvelle technique qui lui a été parfois présentée comme un progrès décisif, de l'autre, l'occasion pour le médecin de faire preuve de connaissances actualisées. Finalement se fait jour le risque de substituer à une démarche réfléchie et précautionneuse reposant sur l'évaluation clinique méticuleuse du patient, une décision rapide dont le médecin attend la sécurité diagnostique à peu de frais intellectuels. La mise en pratique de l'innovation est un tel enjeu qu'elle justifie la mise en place de dispositions protocolaires, voire réglementaires, destinées à assurer « la juste prescription ». Des dispositifs complexes et contraignants ne sont guère applicables en dehors de grands centres hospitaliers. En revanche, des recommandations simples peuvent être diffusées à l'ensemble des prescripteurs.

Ainsi, le souci d'assurer l'exactitude et la précision du diagnostic au moindre coût et dans les meilleures conditions pour le patient a-t-il été à l'origine de la publication de nombreuses recommandations ou référentiels mis à la disposi-

tion des médecins par les Sociétés Savantes et maintenant reprises par les instances nationales. La Haute Autorité de Santé entend ainsi apporter sa caution à l'élaboration de recommandations, fil guide de certaines procédures médicales. Ces recommandations ne doivent être bien sûr qu'incitatives et non contraignantes.

Les nouvelles méthodes appliquées au diagnostic

Des méthodes ou des programmes s'efforcent d'éviter les imprécisions ou les erreurs diagnostiques auxquelles expose la seule expérience du clinicien.

L'utilisation de questionnaires validés permet de réduire ces risques. On a aussi préconisé de n'admettre avec certitude tel ou tel diagnostic que dans la mesure où une somme de critères est réunie, critères affectés de qualificatifs majeurs ou mineurs, voire de coefficient numérique en fonction de leur influence dans la conclusion. Et l'on propose parfois la notion **de score diagnostique** [4].

L'Evidence Based Medicine ou médecine basée sur des « données généralement admises »(1) est une méthode pédagogique visant à apporter plus de rigueur à l'établissement du diagnostic. Elle ne se substitue nullement à l'examen clinique mais peut apporter une aide utile à la réflexion médicale en l'aidant à ne pas manquer d'utiliser une information disponible [5].

Les notions de sensibilité et de spécificité, de valeurs prédictive, positive ou négative, sont couramment utilisées aussi bien pour les tests biologiques que pour les symptômes ou les signes cliniques dans le but de mieux apprécier la confiance qu'on peut leur accorder.

On a préconisé des méthodes souvent empruntées à d'autres activités : la **check list ,** pour ne pas manquer de soulever telle ou telle hypothèse en présence d'un groupement symptomatique, **l'arbre décisionnel** ou l'**algorithme** pour s'assurer que l'enchaînement des étapes du diagnostic est réalisé au mieux du résultat attendu.

Sans mettre en cause les avancées évidentes apportées par les nouvelles techniques et méthodologies appliquées au diagnostic, il est nécessaire d'identifier les écueils et d'insister sur les précautions nécessaires pour en pallier les inconvénients. Aucun des procédés modernes ne contredit le principe de la primauté de l'examen clinique. Il est le préalable de la démarche diagnostique, il concrétise la relation de confiance qui doit rester la base des rapports du patient avec le médecin. L'Académie nationale de médecine dans un rapport récent a insisté sur l'importance de l'enseignement clinique [6]. Il faut réaffirmer ici l'impérieuse nécessité de veiller à l'application des dispositions préconisées.

Au-delà du socle que constituent l'interrogatoire et l'examen clinique, atteindre les meilleurs résultats diagnostiques impose aux médecins des obligations.

L'actualisation des connaissances est un impératif reconnu depuis longtemps [7]. Inciter les médecins à se tenir au courant du développement de la science est une recommandation à la quelle il est facile de souscrire, déterminer quel niveau de connaissances doit être exigé est beaucoup plus délicat. Ainsi se trouve posée la question de **l'évaluation des pratiques professionnelles** [8]. Son principe s'impose, mais il doit être assorti de précautions et d'explications. Même si l'on s'interroge sur l'efficacité d'une évaluation sans mesure des connaissances et sans sanction, pour que ce processus soit toléré, ou mieux reconnu, par les médecins, il doit être présenté comme une « aide à la qualité » et non comme un contrôle. Il doit viser à obtenir de chaque professionnel un ensemble de connaissances satisfaisant, éviter d'être présenté comme assorti de sanction, et exclure qu'il puisse devenir le support d'un classement [9]. La mise à jour des connaissances des médecins est un tel enjeu qu'elle justifie l'évaluation critique des moyens disponibles. Certaines méthodes devraient être privilégiées : la formation continue interactive et l'assistance informatique.

Le foisonnement des propositions pour perfectionner le diagnostic oblige à réaffirmer certains principes

Concernant l'évolution des moyens de diagnostic, qu'il s'agisse de symptômes ou de signes cliniques, de tests biochimiques, de données d'explorations complémentaires, de biophysique, de génétique, de l'imagerie médicale qui occupe une place plus grande chaque jour, etc., aucun test n'est fiable à 100 %. Tout acte médical demeure « le résultat d'une cascade de décisions probabilistes en situation d'incertitude » (B. Grenier).

La réévaluation des données classiques ou récentes tient compte actuellement des notions de sensibilité et de spécificité des tests proposés et surtout de leur valeur prédictive, positive ou négative, qui conditionnent à la fois leur valeur discriminative et leur utilité réelle en confrontation avec leur coût économique.

L'apport positif ou négatif, souvent ambigu, des recommandations et référentiels reposant sur les données des conférences de consensus, des arbres décisionnels, et de « L'Evidence Based Medicine » doivent faire l'objet d'une réflexion personnelle du médecin prescripteur et d'une étude critique au besoin collégiale. Leur application au diagnostic médical ne doit en aucune façon être systématique et automatique, ne serait-ce que parce qu'elles ne sont qu'une photographie du passé et que figer nos connaissances à un moment donné est en quelque sorte la négation d'un espoir de progrès. En outre, chaque patient pose un problème particulier en fonction de son âge, de son milieu socioculturel, de son environnement, de sa personnalité, de son équilibre psychologique qui ne saurait être résolu par des données statistiques. Toutefois, le recours aux conseils pratiques des sociétés savantes et des instances médicales reconnues constitue un « garde-fou » limitant les déviances et les

erreurs, évitant une surconsommation médicale économiquement fâcheuse et inappropriée.

Le concept de diagnostic : les attentes du public et leurs conséquences

L'attente et l'annonce

La façon dont le concept de diagnostic est appréhendé par le public doit être prise en considération. C'est pour lui un acte attendu qui sous-tend le choix du moyen de guérison ou de soulagement. Il n'y a pas de doute ou d'hésitation, le public a droit à la certitude du diagnostic. Si le public a souvent des connaissances sur le sujet médical qui le préoccupe, elles sont généralement fragmentaires et mal assimilées, le cheminement intellectuel qui aboutit au diagnostic lui échappe. Il s'étonne de la recherche de signes sans rapport apparent avec sa plainte, il redoute d'être considéré comme un objet au cours de la démarche diagnostique. Le public a du mal à considérer la précision du diagnostic, et notamment la distinction entre le diagnostic syndromique et celui d'une maladie. D'ailleurs il veut immédiatement en savoir plus sur la cause et sa relation avec tel ou tel évènement auquel il a été récemment confronté. Il est souvent davantage intéressé par le pronostic qu'il confond parfois avec le diagnostic.

L'annonce du diagnostic **d'une maladie grave comportant un pronostic sévère** est un temps particulièrement sensible de l'échange médecin-malade. Le médecin doit la considérer comme le début d'un accompagnement permettant au patient de reprendre le fil de sa vie pour se projeter dans l'avenir malgré sa maladie. Les malades, individuellement ou par leurs associations, se sont souvent plaints à ce sujet. Il faut encourager les initiatives pour préparer les médecins à cette responsabilité difficile de leur vie professionnelle. Si l'aide d'un psychologue, voire d'un psychiatre, est parfois utile, c'est en réalité le médecin traitant qui garde le rôle primordial dans cet exemple emblématique de la relation médecin-malade et il est inutile de souligner la nécessité de consacrer un temps suffisant à un dialogue permettant, autant que faire se peut, de dédramatiser la situation et de calmer l'angoisse du patient.

Le refus du diagnostic est une autre réalité à considérer. Si le malade a droit à la vérité, il faut aussi respecter son désir d'ignorer ou de se réfugier dans l'incertitude voire l'inexactitude. Les considérations largement développées dans tous les milieux sur « la vérité aux malades » rendent nécessaire le rappel de ces considérations psychologiques simples et de bon sens qui doivent être naturellement respectées par les professionnels de santé. Le droit à l'ignorance est reconnu dans le code de Déontologie. Savoir doser la vérité en fonction de la lourdeur des soins et de ce que le malade est capable de supporter est un devoir du médecin.

Le patient et son entourage demandent à être informés pour comprendre l'élaboration du diagnostic. Ce besoin résulte de plusieurs évolutions récentes. Il y a d'abord l'attrait du public pour la médecine et ses progrès. Les journalistes sont incités à exploiter ce goût et à lui consacrer de nombreuses rubriques. La qualité, le choix de l'information médicale présentée par les médias devraient faire l'objet d'une attention toute particulière pour éviter la diffusion prématurée de résultats sensationnels dont la validité est insuffisamment établie. Il faut considérer aussi l'accès à une information académique mise à la disposition du grand public sur Internet dont une part de plus en plus importante des usagers va s'enquérir [10].

Après le code de déontologie qui, par son article 35, indique clairement que le médecin doit à la personne qu'il examine une « information claire, loyale et appropriée » (décret nº 95-1000 du 6 septembre 1995), la loi de mars 2002 sur les droits du malade autorise le libre accès du malade à son dossier médical [11]. Ainsi a-t-il la possibilité de prendre connaissance des documents les plus précis (comptes-rendus opératoire, et anatomopathologique) ainsi qu'à l'enchaînement des examens ayant conduit au diagnostic. Et pourtant la réalité des diagnostics complexes ou susceptibles d'être remis en cause est difficile à faire reconnaître. Il y a un décalage entre l'accès à toutes les données disponibles et l'absence de préparation à leur interprétation [12].

L'erreur diagnostique et ses conséquences juridiques

L'intérêt du public pour la médecine, les moyens dont il dispose pour en prendre connaissance explique ses exigences. Il n'admet pas l'erreur [13]. Le « principe de précaution » illustre indirectement l'intolérance du public à l'erreur. Il est de ce fait considéré avec la plus grande attention par les responsables politiques et influence inévitablement le comportement des médecins.

Ces considérations expliquent le développement des plaintes, leur judiciarisation éventuelle et l'écho que certaines affaires trouvent dans les médias [14]. L'erreur diagnostique est le premier motif de plainte. Les médecins ne doivent pas être seulement sensibilisés à ces questions, ils doivent être informés sur leur devoir et sur les précautions à prendre.

La connaissance du code de Déontologie et des dispositions législatives est nécessaire mais insuffisante. Il faut rappeler aux médecins que l'information du malade est une obligation et les convaincre que toutes les enquêtes convergent pour montrer que, même en cas d'erreur, une information soigneuse et patiente protège de la formulation voire du dépôt de plaintes. On doit insister sur le rôle bénéfique des médecins médiateurs ou conciliateurs en milieu hospitalier. On estime que leur intervention permet, environ sept fois sur dix, le classement sans suite des plaintes. C'est le soin apporté à l'information et aux explications qui permet ce résultat en apportant, entre autres, la distinction entre erreur avec

faute et erreur sans faute. Une telle expérience pourrait être étendue aux activités médicales extra-hospitalières.

Il est important de tirer les leçons des affaires judiciaires déjà engagées. Les médecins doivent considérer avec la plus grande attention les jugements et leurs attendus tant en matière de responsabilité civile que de responsabilité pénale. Ainsi, en cas d'erreur doivent-ils savoir la protection que leur apporte la preuve de la mise en œuvre des moyens nécessaires, et l'importance d'avoir eu recours à un référent. Les médecins doivent être conscients que l'actualisation de leurs connaissances est nécessaire pour être protégés des erreurs diagnostiques par « défaut d'acquisition de connaissances », ou même par « défaut d'activation des connaissances ». Ils doivent connaître aussi les limites de ce qui leur est demandé. Seules les connaissances acquises, supportées par un solide consensus (standard of care) peuvent être exigées.

Dans la prise en charge de problèmes complexes, les dysfonctionnements organisationnels conduisant aux erreurs sont condamnables. Dans ce contexte on doit insister sur le facteur aggravant que représente la non correction d'un dysfonctionnement antérieurement signalé.

Le développement d'une **pédagogie de prévention des plaintes et des affaires judiciaires** doit figurer désormais dans la formation des médecins. Il est aussi important pour les jeunes praticiens d'être avertis de ce que représente le risque médical que de connaître les grands principes de santé publique. On doit insister ici sur la nécessité d'aborder ces questions dès les années de formation initiales. Il faut aussi tirer le meilleur parti du relevé des plaintes formulées par les usagers. C'est dans cet objectif que, par analogie à d'autres activités à risque, la mise en place d'un « Bureau Enquête Accident » déjà prévue par certains grands centres hospitaliers pourrait s'avérer utile.

On ne peut pas évoquer les erreurs diagnostiques et leurs conséquences judiciaires sans mentionner leurs effets sur le choix et la répartition des praticiens dans les différentes spécialités. Si le patient ne veut encourir aucun risque, les médecins redoutent les activités comportant de grands risques. On se trouve là face aux délicats problèmes de la responsabilité civile inassurable et de la désertification de certaines spécialités.

LE DIAGNOSTIC EN SITUATION D' EXTRÊME URGENCE

En situation d'urgence, le rôle du diagnostic dans la décision médicale varie en fonction du contexte :

L'URGENCE CHIRURGICALE, notamment en chirurgie abdomino-pelvienne, impose parfois une décision interventionnelle rapide en l'absence de diagnostic précis, le recours à de nombreux examens complémentaires risquant d'entraîner un retard préjudiciable à la décision médicale.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 6, 1533-1550, séance du 20 juin 2006

LE DIAGNOSTIC EN MEDECINE D'URGENCE (soins intensifs)

La pathologie concernée peut être soit une pathologie d'organe (cœur, foie, poumons, rein), soit transversale (septicémie, intoxication, parasitose) les deux étant fréquemment associées. Quelle que soit la pathologie, la démarche diagnostique doit être la même.

Y a-t-il une pathologie suraiguë nécessitant un traitement d'urgence à effectuer avant toute démarche diagnostique ? La situation calmée, le diagnostic est d'abord symptomatique pour aider aux premières prises de décisions puis il est physiopathologique et finalement étiologique car ce dernier est celui qui demande des examens sophistiqués d'explorations complémentaires. A cette étape, le patient doit être en un état suffisamment bon pour supporter ces diverses manipulations. En bref, rien ne devrait différencier la démarche diagnostique en situation calme de soins intensifs de celle de la médecine interne. Cependant, la gravité des pathologies entraîne une mortalité importante, des complications intercurrentes indésirables telles les infections nosocomiales.

C'est donc une médecine à risque évidemment pour les malades mais aussi pour les médecins qui peuvent être conduits à effectuer des gestes d'une gravité telle (transplantation hépatique ou cardiaque) que leurs résultats incertains peuvent entraîner des situations conflictuelles avec l'entourage des patients.

Et pourtant, il faut parfois savoir agir efficacement et rapidement souvent sans avoir été en mesure de respecter les démarches qui assureraient un plein exercice du principe de précaution. Dans les situations d'urgence, seule l'inaction est infamante (G. Richet). L'état émotionnel publique et médiatique est actuellement le danger et le frein de la médecine d'urgence car soigner ou plaider, telle est parfois la question !

L'URGENCE ABSOLUE (arrêt cardiaque) doit être reconnue (perte de conscience, absence de pouls carotidien) et différenciée de la syncope. Il s'agit donc là d'un diagnostic quasi-instantané qui doit être fait par le témoin quel qu'il soit avant de devenir le secouriste acteur. Seuls des gestes systématiques rapidement et correctement effectués peuvent permettre cette « résurrection ». Elle comporte des manœuvres stéréotypées qui n'aboutissent au mieux que si elles sont faites par un personnel entraîné, médical ou paramédical, et si elles sont rapides afin que le malade ne soit pas en état de mort cérébrale après reprise d'une bonne fonction cardiaque. C'est dire l'importance de la compétence des premiers secours et de l'équipement des moyens de transport tels que le SAMU. **Grâce aux défibrillateurs automatiques, le diagnostic de fibrillation (ou non) est fait par la machine qui délivre (ou non) l'autorisation de défibriller**.

AVENIR DU DIAGNOSTIC EN MEDECINE

Prévoir l'avenir comporte une telle proportion d'incertitude que cet exercice intellectuel est a priori exposé à l'échec. La futurologie est la sœur de l'utopie. Notre groupe de travail s'est donc bien gardé d'édicter des règles de conduite mais plus modestement s'est efforcé de réfléchir aux perspectives médicales susceptibles de modifier dans les prochaines années la pratique du diagnostic.

Une première tendance est **d'épargner au patient les explorations traumatisantes**. Il ne s'agit pas d'une innovation mais simplement de l'accélération d'un processus déjà largement enclenché, qu'il s'agisse de remplacer un prélèvement biopsique par une évaluation indirecte (vg fibrotest ou fibroscan limitant le recours à la biopsie hépatique) ou de remplacer une exploration désagréable ou potentiellement dangereuse par une technique atraumatique (vg coloscopie virtuelle versus coloscopie classique : angio IRM ou angioscan versus angiographie ou coronarographie). Le développement de ces procédés est un réel progrès à condition d'être dûment confirmé dans sa validité et d'éviter une inflation d'explorations inutiles favorisée par leur facilité d'emploi, un autre risque étant de se contenter d'une évaluation approximative en renonçant à une plus grande certitude apportée par les techniques classiques.

La diffusion des connaissances acquises permettra d'améliorer les conditions du diagnostic. Inutile d'insister sur les possibilités prodigieuses offertes par le développement de l'informatique et l'accessibilité à tout utilisateur des banques de données [15].

En revanche, les efforts doivent porter sur le contrôle de qualité des informations, d'autant plus qu'elles sont accessibles au grand public. De plus, le dialogue médecin-malade continuera à jouer un rôle essentiel dans l'établissement du diagnostic et le rôle du praticien sera d'éclairer le patient sur la valeur réelle des informations dont il a pu disposer.

A un degré de plus, **les systèmes experts d'aide au diagnostic** entreront-ils dans la pratique courante ? Le groupe reste sceptique car si l'on considère que les premières tentatives remontent aux années 1970, peu de progrès ont été constatés et l'usage de ces systèmes apportera plus une aide à l'enseignement par une simulation de situations qu'un usage quotidien pour le praticien.

La télémédecine rend disponible à distance l'expertise diagnostique par la transmission de données sonores, visuelles, écrites, biologiques, d'imagerie etc., les documents pouvant être transmis du médecin à un spécialiste, entre spécialistes mais aussi d'auxiliaire médical à un médecin ou même du malade ou de son entourage à un médecin. La télésurveillance en est un cas particulier. Si son usage, dans des circonstances spéciales à bord de navires, d'avions en milieu militaire est très séduisant (prévue sur A 380), son usage courant pose des problèmes non résolus. La transmission de données visuelles (dermato-

logie), la télépalpation et télééchographie grâce à la télémanipulation avec retour de pression, la téléendoscopie, la transmission de données cytologiques et histologiques, la transmission d'imagerie ouvrent un vaste champ de recherche. Tout médecin ou structure isolé peuvent établir un contact épisodique ou régulier avec un centre de référence. La possibilité existe même de diminuer le risque d'erreur de diagnostic en chirurgie endoscopique, le senior pouvant aider un junior pour le diagnostic peropératoire.

Le téléenseignement est probablement amené à se développer mais de nombreux problèmes ne sont pas résolus, qu'il s'agisse de la qualité et du coût des matériels, de la formation et la rémunération des personnels et surtout de la responsabilité juridique en cas d'erreur de diagnostic. Il s'agit d'établir le partage des responsabilités, ce qui laisse la place à des risques de litiges médico-légaux. En outre, l'expert consulté n'ayant pas eu la possibilité d'interroger et d'examiner le patient, risque d'être privé de données indispensables. La télémédecine n'est que la forme moderne plus élaborée du diagnostic établi sur dossier dont les risques d'erreur sont connus de longue date. Il s'y ajoute le risque d'une mauvaise qualité du système de transmission altérant les données d'imagerie.

Le diagnostic des maladies rares est en voie d'être facilité à la fois par le développement de l'informatique (vg Orphanet) et par l'action des Associations de malades.

S'il est facile d'évoquer le diagnostic d'une maladie rare lorsqu'on en a déjà observé un cas, il est en pratique courante impossible d'avoir une connaissance encyclopédique qui resterait le plus souvent virtuelle. On peut estimer à plus de 4 000 le nombre de maladies rares (Eric Hachulla) et la définition d'une maladie rare est qu'elle affecte moins d'une personne sur 2 000. La majorité des praticiens n'en observera donc jamais un cas dans sa carrière. Or ces maladies sont souvent graves, chroniques, évolutives, handicapantes. L'alliance « maladies rares », Association de la loi 1901 qui regroupe un nombre croissant d'associations (quarante lors de sa création le 24 février 2000 plus de quatre-vingts actuellement représentant environ neuf cents maladies), est susceptible d'apporter une aide efficace en liaison avec les centres de références hospitalo-universitaires progressivement mis en place. Ainsi, plutôt que de tendre vers des connaissances encyclopédiques incomplètes, voire inutilisables, sera-t-il préférable de faire connaître aux médecins des nouveaux moyens de prise en charge et la possibilité d'y recourir.

Les rançons du progrès et leur prévention

Les progrès techniques risquent de faire perdre la vision de l'homme en tant que personne humaine avec comme unique préoccupation le choix de la technique utilisable pour le dépistage d'une anomalie. Le médecin risque ainsi de se transformer en ingénieur du corps humain. Chaque malade est unique et

la prise en compte de sa personnalité est aussi importante que celle de sa maladie. Les demandes évitables ou abusives aux conséquences fâcheuses à la fois pour le patient (retard à la décision) et pour la collectivité (dépenses injustifiées) peuvent résulter de plusieurs paramètres :

— crainte de l'erreur diagnostique (ne pas hésiter à faire appel à un consultant),
— crainte de la judiciarisation (effet nocif du principe de précaution),
— insuffisance de l'enseignement.

Ce dernier point devrait faire l'objet d'une réflexion spécifique qui n'entre pas dans les attributions de notre groupe de travail mais dont on peut schématiquement souhaiter :

— le retour à la primauté de l'examen clinique,
— l'apprentissage pratique en consultation ou au lit du malade par la voie du compagnonnage avec un médecin expérimenté,
— une liaison plus étroite entre les centres hospitaliers et la médecine de cabinet éventuellement avec l'aide de la télémédecine et dans le cadre de l'enseignement post-universitaire dont la nécessité résulte de l'accélération continue de nos connaissances.

Il existe en effet le risque d'une dérive séparant deux types de médecine, celui de la médecine de la preuve obtenue en milieu hospitalier par une démarche collégiale avec des équipements de plus en plus sophistiqués, et celui de la médecine de présomption réalisée en milieu extra hospitalier où le médecin plus ou moins isolé peut être contraint à ne s'aider que d'examens complémentaires simples parfois insuffisants.

Le maintien ou le rétablissement de ponts entre ces deux types d'exercice (avec ou sans la création de réseaux administrativement définis) est une priorité. La délégation éventuelle d'explorations techniques à des paramédicaux ayant acquis une formation spécialisée (audiogramme, échographie, électrocardiogramme etc.) requiert une extrême prudence.

Etablir un diagnostic n'est pas l'apport d'un simple prestataire de service à un usager mais c'est un acte médical qui repose sur une relation de confiance et une communication psychologique approfondie.

Enfin, si les erreurs de diagnostic ne sont pas toutes évitables, du moins devraient-elles faire l'objet d'une réflexion appropriée prenant en compte les enseignements qu'on peut en tirer à la fois dans le domaine pédagogique et dans celui de l'organisation ou de la réforme des structures d'accueil, d'investigations et de soins.

Rien ne doit être figé. Le rôle du médecin est de s'adapter en permanence aux données de l'évolution tout particulièrement en matière de diagnostic.

CONCLUSION

A l'issue de ce rapport, l'Académie nationale de médecine en souligne les principaux points :

— Le diagnostic consiste à reconnaître les maladies par leurs symptômes et leurs signes et à les distinguer les unes des autres. L'élaboration du diagnostic a comme premier objectif **la prise en charge appropriée du malade**. Il est un élément essentiel de la décision médicale.

— De façon à obtenir le diagnostic le plus sûr et le plus précis, de nouvelles technologies (biologie, imagerie) et méthodes (statistiques, algorithmes...) sont régulièrement proposées.

Dans ce contexte, il faut réaffirmer que :

- aucun des procédés nouveaux ne doit mettre en cause la primauté de la clinique
- la diffusion d'une nouvelle technique diagnostique ne doit jamais être préconisée sans qu'aient été bien vérifiés la reproductibilité, la valeur diagnostique comparée aux moyens déjà existant, la sécurité du patient et les conséquences économiques.

— Le développement des moyens diagnostiques implique l'actualisation des connaissances. Cette préoccupation rend nécessaire l'évaluation des pratiques professionnelles. Sans mettre en cause sa mise en œuvre, certains principes doivent être respectés :

- elle doit être présentée comme une « aide à la qualité »,
- elle s'efforce d'obtenir l'adhésion des médecins à des recommandations dont la teneur est considérée comme un acquis incontestable,
- l'évaluation ne doit être assortie d'aucune sanction, ni même d'un classement.

— Le concept de diagnostic doit être soigneusement pris en considération compte tenu de l'intérêt et des appréciations du public sur la pratique médicale. Ainsi :

- *la vérité aux malades*, si souvent réaffirmée, ne doit pas faire oublier l'importance de respecter le « désir de ne pas savoir ».
- l'information patiente et adaptée du malade et de son entourage est une préoccupation essentielle. Sachant que si le malade a un accès direct aux résultats les plus précis, il n'est pas préparé à les interpréter. C'est à cette préoccupation que répondent les associations de malades qui peuvent apporter une aide utile aux malades et aux médecins qui les prennent en charge, y compris dans le cadre des maladies rares.
- Puisque l'évolution de la société suscite des exigences de la part du public qui le conduisent à ne plus admettre l'erreur, les médecins doivent

être désormais sensibilisés au développement des plaintes et à leur éventuelle judiciarisation. Une pédagogie de prévention des plaintes et des affaires juridiques devrait figurer dans le programme de formation des médecins.

— Certaines évolutions concernant l'élaboration du diagnostic devraient intervenir dans les prochaines années :

- le développement de l'informatique et ses conséquences sur la diffusion des connaissances rend impératif un contrôle rigoureux de la qualité des données disponibles. Le développement continu des connaissances ne doit pas être indûment retardé par les référentiels et les recommandations.
- pour un même résultat, les investigations comportant ne serait-ce qu'un faible risque seront abandonnées au profit de méthodes non agressives.
- la télémédecine en apportant une aide spécialisée à des centres isolés, pourrait remettre en cause certains schémas d'organisation sanitaire.

REMERCIEMENTS

A Messieurs Eric Hachulla, Jean-Marc Morin, Michel Paillard, Thierry Poynard et Christian Sicot qui nous ont apporté une aide précieuse à la rédaction de ce rapport.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bordage G. — La prise de décision en médecine : quelques mécanismes mentaux et des conseils pratiques. *Rev. Med. Interne*, 2005, *26*, S14-S17.

[2] Godeau P. — Conférence de consensus. *Rev. Med. Interne*, 2000, *212*, 502-4.

[3] Pottier P. — Analyse des pratiques de l'interniste : complexité de la décision. *Rev. Med. Interne*, 2005, *26*, S12-S13.

[4] Editorial. Des scores cliniques ou de l'émergence laborieuse de l'explicite dans la décision médicale. *Médecine et Hygiène*, 2001,*31*, 10

[5] Sackett D.L. et *al.* — Evidence-based medicine : what it is and what it isn't. *B.M.J.*, 1996, *312*, 71-72.

[6] Ambroise-Thomas P., Loisance D. (au nom de la commission XIV) — Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine pour la Formation clinique initiale des étudiants en médecine. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2005, *189*, nº 7, 1561-1564.

[7] L'évaluation des pratiques médicales. *Le Bulletin de l'Ordre des Médecins*, Avril 2006, 4.

[8] Poindron P.Y. — Formation médicale continue et évaluation des pratiques : où en sommes-nous ? *Le Concours Médical*, 2006, *128*, 477-480.

[9] Mornex R. — A propos des procédures d'évaluation des compétences. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2004, *188*, nº 2, 383.

[10] Les Dossiers de l'AP-HP, Espace Ethique sous la direction d'E. HIRSH — La relation Médecin-Malade face aux exigences de l'information. Ed AP-HP/Doin, 1999.

[11] Loi nº 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. J.O. nº 54 du 5 mars 2002, 4118.

[12] Pellerin D. — Sur la loi nº 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2003, *187*, nº 5, 997-1000.

[13] David G., Nicolas G. — La médecine et le principe de précaution. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2000, *184*, nº 7, 1545-1568.

[14] Sicot C. — Responsabilité civile professionnelle. *Responsabilité, revue de formation sur le risque médical*, numéro hors série novembre 2005.

[15] Neilson E.G. et *al.* — Rôle de l'assistance informatique et de l'encadrement médical dans la prescription. *Ann. Int. Med.*, 2004, *141*, 196-204.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 20 juin 2006, a adopté le texte de ce rapport moins quatre abstentions et une voix contre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1551-1559, séance du 10 octobre 2006

COMMUNIQUÉ

*Au nom d'un groupe de travail**

A propos de la proposition de loi relative à la possibilité de lever l'anonymat des donneurs de gamètes

MOTS-CLÉS : DON DIRIGÉ DE TISSU, CONFIDENTIALITÉ, ÉTHIQUE.

Georges DAVID*

Introduction

Depuis quelque temps on assiste à un regain d'activité des partisans d'une révision de la législation actuelle concernant le don de gamètes allant dans le sens d'un abandon plus ou moins complet de l'anonymat des donneurs.

La proposition de loi nº 3225 déposée à l'Assemblée Nationale le 28 Juin 2006 par M^me^ Valérie Pecresse et 92 parlementaires va en ce sens. Elle a suscité un vif intérêt de l'Académie nationale de médecine. Celle-ci a, en effet, confié il y a déjà plusieurs mois, à un groupe de travail, le soin de réfléchir sur l'ensemble des problèmes soulevés par l'accès aux origines personnelles, problèmes qui dépassent largement la seule question de l'anonymat dans les dons de gamètes. Sans préjuger des conclusions auxquelles la conduiront les conclusions de cette réflexion elle estime nécessaire de faire connaître dès maintenant sa position concernant le problème soulevé par la proposition de loi.

Analyse des modifications législatives envisagées

Nouveau libellé de certains articles

Les modifications portent sur trois articles : d'une part les articles 16-8 du code civil et l'article1211-5 du code la santé qui ont la particularité d'une rédaction identique ; d'autre part l'article1244-7 du code de la santé.

---

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** constitué de MM. M. ARTHUIS (Président), G. CRÉPIN, G. DAVID (rapporteur), R. HENRION, P. JOUANNET, B. SALLE, C. SUREAU.

Les modifications consistent exclusivement en des adjonctions que nous signalerons ci-dessous par des caractères gras en reprenant l'ensemble de l'article considéré.

— Articles 16-8 du code civil et 1211-5 du code de la santé publique :

« Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée ***si cette divulgation n'est pas autorisée par la loi.*** *De même le donneur ne peut accéder à l'identité du receveur ni le receveur à celle du donneur* ***si ces accès ne sont pas autorisés par la loi »***

« Toutefois, en cas de nécessité thérapeutique, les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci »

— Article 1244-7 du code de la santé publique

« Le bénéfice d'un don de gamètes ne peut en aucune manière être subordonné à la désignation par le couple receveur d'une personne ayant volontairement accepté de procéder à un tel don en faveur d'un couple tiers anonyme ».

« Le don de gamètes est anonyme. Le donneur peut, au moment du don, autoriser que l'anonymat soit levé. Le couple receveur est informé qu'il peut recourir soit à un don dont la levée de l'anonymat a été autorisée, soit à un don dont l'anonymat ne peut pas être levé »

« Seul l'enfant né du don peut demander à connaître l'identité du donneur. S'il est mineur, il doit être capable de discernement et avoir l'accord de ses représentants légaux. Toutefois, s'il est décédé, ses descendants en ligne directe majeurs peuvent demander à connaître l'identité du donneur, et, s'il est majeur et placé sous tutelle, la demande peut être faite par son tuteur »

« Lorsque l'enfant né du don est mineur ou décédé avant sa majorité, la communication de l'identité du donneur est subordonnée à l'accord du couple receveur. Lorsqu'il est majeur ou décédé après sa majorité la communication est de droit »

Commentaires

La solution proposée, souvent résumée sous la dénomination de double circuit ou de double régime, expression que nous préférons à celle un peu trop matérialiste de double guichet, a un avantage évident. Elle concilie les deux positions opposées, celle des partisans de l'anonymat et celle des opposants. En laissant de plus le choix à la discrétion des principaux intéressés, les couples receveurs, les donneurs et les enfants issus du don.

Toutefois on doit souligner deux réserves.

Tout d'abord l'adjonction à l'article16-8 du code civil ouvre une brèche dans le dogme éthique français en matière de don d'organes, tissus et éléments du corps humain qui, outre l'impératif de la gratuité, prescrit celui de l'anonymat, dont le non respect en matière de don de gamètes est lourdement puni (article 511-10 du code pénal).

Par ailleurs on ne peut manquer de s'étonner de l'alinéa de l'article 1244-7 qui ouvre la porte à une information de personnes non directement concernées, soit un tuteur éventuel, soit les descendants. Cette disposition semble donner à la conception par donneur la valeur de l'établissement d'une lignée ? On va voir que l'exposé des motifs reste silencieux sur ce point important.

Analyse de l'exposé des motifs

Arguments développés

L'exposé des motifs développe quatre arguments principaux, auxquels on répondra point par point.

— La proposition de loi est en conformité avec l'article 7 de la Convention internationale relative aux droits de l'enfant.

La citation incomplète de l'alinéa de l'article considéré, 7-1, peut en effet laisser penser qu'il concerne les enfants conçus par don de gamètes. Une citation intégrale de cet alinéa apporte un éclairage différent : « *L'enfant est enregistré aussitôt sa naissance et a dès celle-ci le droit à un nom, le droit d'acquérir une nationalité et, dans la mesure du possible, le droit de connaître ses parents* ***et d'être élevé par eux »*** [1]. Ce complément élimine une ambiguïté souvent entretenue sur le sens du terme « parents » utilisé dans cet article. Il est évident qu'il ne peut s'appliquer aux donneurs de gamètes. Cet article vise une tout autre situation, en particulier celle des enfants arrachés à leurs parents, comme ce fut le cas dans certains pays d'Amérique du sud lors des dictatures.

— La proposition va dans le sens des préconisations du Comité consultatif national d'éthique

C'est ici une allusion à l'avis nº 90 du CCNE [2]. Certes cet avis examine la solution du double circuit mais, ayant souligné qu'elle n'est pas sans comporter des inconvénients, en particulier celui d'une discrimination entre les enfants issus des deux circuits, il conclut au maintien de l'anonymat des donneurs et receveurs (recommandation IV.2.2 de l'avis).

— Les enfants conçus par don ressentent une souffrance psychologique.

Cet argument s'appuie sur les déclarations de certains psychologues. Il se trouve étayé par des témoignages très médiatisés de quelques personnes, en

effet issues de dons de sperme, et exprimant une douleur psychologique attribuée à la non connaissance de l'identité du donneur. Du fait du silence de la grande majorité des personnes ainsi conçues ces quelques cas risquent de donner une idée déformée de la réalité.

En attendant les résultats d'une étude plus complète que se propose de conduire une association de couples ayant eu recours à des Procréations Médicalement Assistées (Association Pauline et Adrien) on peut faire état de deux ordres de faits limitant la portée de l'affirmation d'une souffrance largement partagée.

Tout d'abord l'expérience des Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS). Un recensement récent de la Fédération des CECOS, portant sur les quinze dernières années de fonctionnement a recherché le nombre de contacts pris spontanément en vue d'information par des adolescents ou adultes conçus par IAD [3]. Ce nombre est inférieur à vingt-cinq, encore s'agit-il le plus souvent d'informations excluant une demande d'identité du donneur. Il doit être interprété à la lumière de l'effectif actuel des enfants ainsi conçus : environ 50 000, dont plus de la moitié a atteint l'adolescence voire l'âge adulte.

Une autre donnée va dans le même sens. Un psychologue de Lyon, JL Clément a lancé par voie de presse (plusieurs quotidiens et hebdomadaires) un appel à témoignage destiné à des jeunes sachant ou soupçonnant qu'ils avaient été conçus par don de gamètes. Malgré la réitération de ces appels il n'a pu rencontrer que vingt et un jeunes dont deux seulement auraient souhaité connaître le donneur [4].

— **« Avec les progrès de la médecine prédictive et la diffusion des connaissances en génétique, l'enfant risque de se voir confronté à une interrogation sur ses origines. »**

Cet argument a une valeur indéniable. Mais il ne concerne pas exclusivement les enfants conçus par don de gamètes. Cette situation existe aussi en reproduction naturelle, avec une fréquence beaucoup plus grande.

En effet s'il naît chaque année environ 1 500 enfants conçus par don de gamètes, c'est un nombre beaucoup plus important que représente une autre catégorie d'enfants relevant d'une conception naturelle, mais n'ayant pas connaissance de l'identité de leur géniteur. Il s'agit des enfants déclarés de père inconnu. Ils représentent chaque année, d'après une enquête de l'INED, de15 000 à 17 000 enfants [5].

Il conviendrait encore d'ajouter les enfants dont le père déclaré ou présumé par le mariage n'est pas le père biologique : on peut les estimer à environ 7 % des naissances soit au moins 50 000 par an.

Au total si la conception par don de gamète est à l'origine chaque année de 1 500 enfants ne connaissant pas l'identité de leur géniteur, c'est au moins

65 000 enfants qui, en conception naturelle sont dans une situation de méconnaissance ou de fausse connaissance de leur géniteur. Ne devrait-on pas leur ouvrir à eux aussi un droit d'accès à leur origine ? Pourquoi le réserver aux conceptions artificielles, par don de gamètes ? Parce que l'on connaît en ce cas l'identité du donneur ? Mais est-on toujours absolument sur que le donneur est le géniteur ? C'est habituellement vrai, mais il existe deux circonstances qui pour être vraisemblablement rares ne peuvent être éliminées. Il s'agit tout d'abord des cas où le conjoint était présumé infertile sans que l'on puisse toutefois éliminer formellement une possibilité de grossesse. La deuxième éventualité est celle de l'intervention d'un autre géniteur que le mari ou le donneur. Une psychologue, G. Delaisi de Parseval a, un jour avancé le chiffre de 20 % des cas [6]. Bien qu'une telle évaluation paraisse totalement excessive, on ne peut éliminer cette éventualité. Nous reviendrons ultérieurement sur ces réserves pour examiner les graves conséquences qu'elles impliqueraient en cas de lever de l'anonymat des donneurs.

— **La proposition d'un double circuit.**

C'est-à-dire que les donneurs comme les couples demandeurs auraient le choix de demander ou non le recours à l'anonymat. Une telle solution a été appliquée dans certains pays sans que l'on en connaisse exactement le bilan. Mais il est vrai qu'elle paraît propre à apaiser les inquiétudes qu'ont toujours soulevées chez les praticiens de l'IAD et chez les couples demandeurs les perspectives de revenir sur la règle de l'anonymat.

Nous reviendrons ultérieurement sur les conséquences pratiques de l'adoption d'une telle solution.

Les silences de l'exposé des motifs

L'exposé des motifs ne peut manquer d' étonner le lecteur par la non évocation de deux points importants : tout d'abord l'avis des usagers, c'est-à-dire des couples ayant eu recours à la procréation avec don ; ensuite l'absence de motivation quant à la disposition prévoyant l'information de tiers.

— **L'absence d'évocation de l'avis des couples demandeurs**

La position des principaux intéressés que sont les couples demandeurs, futurs ou déjà parents des enfants par don serait essentielle. Ce sont bien eux, avant les enfants conçus, qui représentent la catégorie que l'on désigne maintenant sous le terme, usagers.

On sait combien, depuis la loi du 4 mars 2002, est reconnue et même imposée leur place dans les structures et les décisions concernant la santé publique. En ce sens ce sont les premiers à devoir être consultés. Certes cette population est, pour des raisons de secret, difficile à interroger. Mais, d'une part il existe une association des parents ayant eu recours à l'AMP, précédemment citée, qui

pourrait être interrogée ; d'autre part les praticiens des CECOS sont directement au contact de ces couples et jouissent de leur confiance. Ce qui leur a permis de conduire une enquête sur plus de 500 couples dont les résultats sont en cours de publication [7].

— **L'absence d'explication de l'information de tiers**

L'adjonction des deux derniers alinéas de l'article 1244-7 introduit une innovation majeure : la possibilité de donner aux descendants de la personne conçue par don l'information de l'existence quant à cette conception et même l'identité du donneur.

Il serait important d'en connaître la justification. Repose-t-elle sur la notion d'une souffrance de la deuxième génération ? Ou signifie-t-elle que le don introduit dans la descendance une lignée supplémentaire ?

Conséquences d'une éventuelle adoption de la proposition de loi.

L'adoption éventuelle de cette proposition de loi comporterait des conséquences pratiques et des risques.

Conséquences pratiques

— **Nécessité de recourir à l'identification génétique des donneurs, des maris des couples demandeurs et des enfants ainsi conçus.**

Le dossier médical des centres comporte certes l'identité du donneur, présumé géniteur. Mais en cas de révélation on ne pourrait se contenter de cette présomption. Il faut avoir la certitude que ce sont bien ses gamètes qui ont été à l'origine de la conception. En effet il y a deux autres possibilités. D'une part on ne peut pas être toujours assuré que la conception ne peut pas être due au conjoint, surtout dans les cas où il entre dans la catégorie des grandes hypofertilités et non des stérilités totales. D'autre part on ne peut pas éliminer totalement une conception par un tiers. On ne peut donc se contenter d'une présomption. Il faut dans un domaine aussi grave avoir une certitude.

Cette certitude on en a aujourd'hui les moyens avec le recours aux empreintes génétiques. Cette identification génétique demanderait évidemment une autorisation légale ; Il serait de ce point de vue intéressant de connaître l'avis de la CNIL sur une telle possibilité.

Admettons qu'elle soit possible. Surgit alors une autre interrogation. Dans l'hypothèse, probablement bien rare mais que l'on ne peut éliminer, où l'enfant présenterait une identité génétique incompatible avec celle du conjoint et celle du donneur quelle information faudrait-il donner au couple et plus tard à l'enfant ?

— **Difficulté de gestion pour les centres**

Le problème récurrent pour les centres est celui de trouver un nombre suffisant de donneurs. La situation chronique de pénurie conduit à un délai d'attente souvent anormalement long. Or le trouble qu'introduirait la possibilité de lever l'anonymat du donneur ne pourrait qu'aggraver encore la situation actuelle. D'autre part la division en deux groupes de l'effectif des donneurs et des receveurs rendrait encore plus difficile la gestion des attributions avec là aussi des risques pour les receveurs d'inégalité d'accès aux prises en charge.

Des risques

— Une inégalité de situation des enfants à l'égard de l'accès aux origines

Rappelons que ce risque a bien été souligné par le Comité consultatif national d'éthique dans son avis nº 90 [2] : « *L'existence d'enfants informés et non informés en fonction du seul souhait des parents est une question éthique dans la mesure où elle privilégie la liberté des parents et non celle des enfants et où elle crée nécessairement une discrimination* » Il est vrai que les enfants eux n'auront pas la possibilité de choix. Ils se trouveront, en fonction du choix des parents soit dans le groupe avec accès à l'identité du donneur ou au contraire dans le groupe avec maintien de l'anonymat. Selon la thèse de la souffrance due au secret c'est dans le circuit resté anonyme que les demandes seraient même susceptibles d'être les plus nombreuses et les plus pressantes. On voit que le double circuit est loin d'apporter une solution à la souffrance invoquée des enfants.

— Une demande de réciprocité du donneur ayant accepté la levée de l'anonymat.

Le donneur ayant accepté la levée de son anonymat ne serait-il pas susceptible de demander à connaître, en symétrie, l'identité de l'enfant, voire des enfants, dont il a été le géniteur, et donc indirectement l'identité des couples ? Avec le risque d'aller à l'encontre du secret désiré par les enfants.

— **Un risque de se trouver devant des demandes de recours à un donneur connu du couple.**

Dans la mesure où se trouve supprimée pour une certaine catégorie de donneurs et couples la règle de l'anonymat pourrait-on continuer à rejeter les demandes non exceptionnelles de recours à un donneur connu voire apparenté (cas de la demande de recours au frère du conjoint par exemple) ?

Une extension possible aux procréations naturelles sans géniteur identifié ?

Nous avons souligné précédemment (voire 2.1.4) que les situations de procréation déclarée de père inconnu ou les situations de fausse paternité sont en fait 40 fois plus fréquentes dans la procréation naturelle. Il est clair que la souffrance invoquée pour les enfants des procréations artificielles est susceptible de survenir ici aussi. N'assisterait-on pas à une demande de la part de personnes se trouvant dans cette situation ?

Recommandations

Cette proposition de loi soulève des problèmes dépassant largement le cadre du don de gamètes. Elle pose à propos de ce cas particulier des questions beaucoup plus larges, concernant la filiation, en particulier la valeur respective du lien génétique et des liens sociaux et affectifs. C'est d'ailleurs l'objet de la réflexion entamée par l'Académie nationale de Médecine. Cette réflexion fait apparaître de plus en plus l'ampleur et la gravité des problèmes soulevés. Ceux-ci doivent être replacés dans un contexte biologique qui donne par la biométrie le moyen d'identifier et de suivre la personne et par la génétique celui de la positionner dans sa filiation biologique.

Aussi, tout en reconnaissant le caractère généreux de la proposition de loi, tout au moins dans sa proposition de double circuit des donneurs et receveurs, l'Académie nationale de médecine estime nécessaire :

— d'approfondir l'étude de la levée éventuelle de l'anonymat. En explorant en particulier l'opinion des usagers : couples demandeurs, couples ayant conçu par don de gamètes, adolescents et adultes conçus par don de gamètes
— de disposer d'études psychologiques des personnes exprimant une souffrance pour mieux comprendre les causes de cette souffrance et leur apporter un accompagnement
— d'examiner les expériences des pays étrangers qui ont assoupli les conditions d'anonymat
— d'ouvrir dès maintenant un large débat de société sur la filiation

C'est à la lumière des orientations d'un tel débat qu'on sera mieux à même de répondre à la question de l'anonymat des donneurs de gamètes, question à la fois limitée et largement dépendante de l'évolution de la société en matière de lien intergénérationnel..

Dans l'attente des conclusions d'un tel débat et de l'obtention de données plus complètes l'Académie nationale de médecine estime sage de maintenir pour le moment le statu quo législatif qui a assuré jusqu'à présent une valeur exemplaire à l'encadrement du don de gamètes en France.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Décret 90-917 du 8 octobre 1990 portant publication de la convention relative aux droits de l'enfant, signée à New York le 28 janvier 1990.

[2] Comité consultatif national d'éthique. Avis nº 90 : accès aux origines, anonymat et secret de la filiation. Les cahiers du CCNE, 2006,46, 4-32.

[3] Bresson J.L. et Fédération des CECOS, communication personnelle.

[4] Clement J.L. — Mon père, c'est mon père, Editions L'Harmattan, Paris, 2005.

[5] Munoz-Perez F. et Prioux F. — La population de la France, évolution démographique depuis 1946, CUDeP édit. 2005, p. 333.

[6] Delaisi de Parszval G. — Comme une écharde dans la chair, Libération, 10/9/1999.

[7] Jouannet P., Kunstmann J.M., Juillard J.C., Bresson J.L. et la Fédération française des CECOS, la majorité des couples procréant par don de sperme envisagent d'informer l'enfant de son mode de conception mais la plupart souhaitent la maintien de l'anonymat du donneur. *A paraître.*

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 10 octobre 2006, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité (trois abstentions).

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1561-1570, séance du 3 octobre 2006

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 3 octobre 2006

Présidence de M. Denys PELLERIN, *président*

Séance consacrée à la santé publique

ORDRE du JOUR

La Haute Autorité de Santé

Laurent DEGOS (Président de la Haute Autorité de Santé)

La Direction générale de la santé aujourd'hui

Didier HOUSSIN (Directeur général de la santé)

Les objectifs et les réalisations de la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM).

André GOVAERTS

L'école nationale de la santé publique, 1962-1966

Jean SÉNÉGAL (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine)

Construire l'école des hautes études en santé publique, EHESP

Jacques HARDY (Directeur de l'Ecole nationale de santé publique)

L'enseignement de la santé publique en France. Objectifs et perspectives

Jean-Louis SALOMEZ (Président du collège universitaire des enseignants en santé publique — Lille) Gérard DUBOIS (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine)

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1561-1570, séance du 3 octobre 2006

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès

— survenu à Cravent (Yvelines) le 2 août 2006 du Professeur Philippe Monod-Broca, membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

C'est avec émotion qu'au cours de l'été, nous avons appris la mort de Philippe Monod-Broca survenue le 2 août 2006.

Je dis émotion, et non surprise, tant il est vrai, que nous étions depuis quelque temps préoccupés de son état de santé. Madame Monod-Broca à laquelle j'avais envoyé un message d'amicale sympathie, en était consciente et me le fit savoir. Je la cite : « *de mardi en mardi, vous avez comme moi suivi les progrès de la maladie* (de mon mari*). Il était touché de l'accueil qu'il recevait de tous, rue Bonaparte ».*

Philippe Monod-Broca avait été élu membre titulaire dans la IIe section — chirurgie et spécialité chirurgicale — en juin 1989, à la place devenue vacante par la nomination à l'éméritat du Pr Robert Merle d'Aubigné. Ce dernier n'avait pas été insensible au fait que Philippe Monod-Broca était candidat depuis 1981. Mais les places étaient rares, et les candidats, comme toujours, nombreux et valeureux.

Le parcours de Philippe Monod-Broca était celui d'un ancien interne médaille d'or de l'internat en 1949, prosecteur, nommé au concours alors prestigieux de chirurgien des hôpitaux de Paris en 1954. Il devint, en 1962, maître de conférence agrégé par intégration, puis professeur et chef de service en 1974. Sa carrière hospitalo-universitaire s'est déroulée tout entière dans le cadre du CHU Kremlin-Bicêtre à la naissance de laquelle il prit une part active, en tant que membre du conseil de gestion, de 1968 à 1977. Au sein du nouveau Bicêtre il dirigea le service de chirurgie jusqu'à sa retraite en 1986. Il y assumât de nombreuses responsabilités, C.C.M. puis conseil de surveillance, organisation de la lutte contre les infections hospitalières, organisation des urgences etc.

C'est dans ce cadre qu'il développa ses travaux de recherche en chirurgie expérimentale tentant de faire survivre l'œuvre de son prédécesseur André Monsaingeon, en dépit de la suppression de la discipline universitaire « chirurgie expérimentale » dans la tourmente soixante huitarde. Il contribua ainsi à certaines mises au point des techniques nécessaires à la transplantation hépatique, et plus tard aux débuts de la chirurgie endoscopique.

Il signa la plupart de ses travaux expérimentaux et cliniques avec son assistant Pierre Testas, notre estimé, courageux et regretté confrère correspondant dans la IIe division, malheureusement disparu en 2002.

Trois thèmes chirurgicaux marquaient sa préoccupation, la chirurgie des personnes âgées, la chirurgie abdominale d'urgence, et les réinterventions en chirurgie abdominale. Il n'avait pas manqué d'en présenter l'essentiel dans ses lectures à la tribune de l'ANM.

Autour de ces thèmes, il devait multiplier les publications, les communications, les missions d'enseignement et les participations à de nombreux congrès internationaux.

Après avoir présidé le Collège de médecine des Hôpitaux de Paris en 1977 et 1978, Philippe Monod-Broca assuma la lourde charge de Secrétaire général de l'Académie de Chirurgie. Il en devint Président en 1985.

Au cours des cinq années de « secrétaire général », il s'acquitta de façon particulièrement brillante de l'obligation statutaire qui lui était faite de prononcer lors de la séance solennelle annuelle, l'éloge d'un confrère disparu. Il devait ainsi présenter excellemment la biographie de Delagenière, de Jacques Leveuf, Louis Michon, Henri Redon, Anselme Schwartz. Ayant pris goût à cet exercice il poursuivit avec bonheur sa galerie de portraits. Cette prédilection pour ces analyses biographiques devait trouver son achèvement avec la publication du livre dédié à son arrière grand père « *Paul Broca, un géant du XIX^e^ siècle* » publié l'an dernier chez Vuibert, dans la collection *« Hommes de sciences, hommes de vérité* ».

Ce livre excellent a fait l'objet d'une présentation ici même, il y a quelques jours, à la IV^e^ Journée du livre et donné lieu aux commentaires les plus élogieux.

Il aurait dû y assister. En aurait-il été heureux ? agacé ? ou gêné ?

Philippe Monod-Broca était un homme réservé, discret sur ses liens familiaux qui le situaient aux plus hauts niveaux de la médecine et de la politique.

Il était aussi modeste, austère, ferme dans ses convictions, et s'il le fallait volontiers opposant. Nous l'avons souvent vu, ici, exprimer seul un vote négatif à propos de tel ou tel rapport ou prise de position de notre compagnie.

Évoquant dans son « Broca », le fait que la statue qui lui avait été élevée à la Faculté de médecine a été détruite par les nazis, Philippe Monod-Broca commente « *je crois que Broca aurait été assez indifférent à la disparition de sa statue ».* Sans doute était-ce donc dans la ligne de pensée de son illustre aïeul que sur les fiches de renseignements adressées par l'Académie à ses candidats qui figurent à son dossier, j'ai relevé que la mention « Distinction honorifique », y est rayée d'un trait ferme et complétée de la mention manuscrite « *aucune décoration française »* !

L'Académie ressent très profondément la disparition de notre confrère et ami très estimé.

À Madame Monod-Broca, ses enfants, petits enfants et à sa famille, l'Académie renouvelle l'expression de ses sentiments attristés et de vive sympathie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1561-1570, séance du 3 octobre 2006

— **survenu à Tours (Indre-et-Loire) le 13 septembre 2006 du Professeur Jean Crosnier, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.**

C'est avec grande émotion que nous avons appris le décès de notre éminent confrère, le Professeur Jean Crosnier, survenu à Tours le 13 septembre 2006. Il venait d'avoir 85 ans.

Il avait été élu membre titulaire dans la Ière section d'alors (médecine et spécialités médicales) en mars 1983, à la place devenue vacante par l'élévation à l'éméritat de Monsieur Guy Laroche pour laquelle il était en compétition avec Paul Castaigne.

Jean Crosnier avait sollicité l'éméritat en mars 2000.

La carrière de notre ami fut brillante. Je la rappelle à grands traits :

Externe des hôpitaux de Paris dès 1942, à 21 ans, Interne en 1947, Agrégé en pathologie expérimentale en 1958, il est médecin des hôpitaux de Paris l'année suivante. Professeur à titre personnel à la Faculté de médecine de Paris en 1967, chef du service de thérapeutique néphrologique créé à l'hôpital Necker en 1968 par division du grand service de Jean Hamburger. Il succède à son maître à la chaire de néphrologie de la Faculté Necker Enfants-malades et devient chef de service de la Clinique Néphrologique de Necker en 1982.

Comme il l'écrivait lui-même dans son exposé de titres et travaux, Jean Crosnier se destinait initialement à la médecine interne. Il avait pour cela été l'interne des maîtres les plus prestigieux de l'époque. En 1950, il arrive dans le service de M. Hamburger pour un stage de six mois... Il y restera quinze ans. Aujourd'hui on peut ajouter, arrivé à Necker en 1950, pour sa quatrième année d'internat il y restera jusqu'à sa retraite hospitalo-universitaire en octobre 1987.

C'est dire que l'activité clinico biologique de Jean Crosnier fut totalement consacrée à la néphrologie et contribua à sa prodigieuse évolution dans la dynamique de l'école de Jean Hamburger.

La maîtrise initialement acquise des techniques de réanimation médicale et le succès de leur utilisation devaient conduire Jean Crosnier à la pratique de l'hémodialyse périodique dans les situations d'insuffisance rénale. Il fut réellement un précurseur en ce domaine.

Il prit une part active à la mise au point d'un « *rein artificiel puissant et maniable, modèle Necker* » et à l'organisation de la première installation française de *rein artificiel* qui en disposa. Dès les deux premières années de son utilisation dans les anuries post abortum graves (1955-1956), la mortalité de cette pathologie chuta à 8 %. Elle avait atteint 74 % les deux années précédentes.

Mais il ne suffisait plus, ici, de poursuivre une recherche et une réalisation hospitalière. Jean Crosnier conçut et organisa la mise en place de l'hémodialyse à domicile sur le plan national, afin de traiter le maximum de malades souffrant d'insuffisance rénale, sans les contraindre pour autant à une hospitalisation traditionnelle pénible, mais aussi inutile et coûteuse. En même temps qu'il s'appliquait à perfectionner

cette organisation, et les techniques, il observait, étudiait et décrivait une nouvelle pathologie du malade dialysé. Mais aussi, l'hémodialyse apparût comme le premier temps de la transplantation rénale vis-à-vis de laquelle, on s'en souvient, les premiers espoirs de succès avaient surgi dans l'équipe de NECKER avec le bref succès d'une homotransplantation en 1953.

Jean CROSNIER apporta toutes ses capacités et son énergie à la mise au point des règles de réanimation dans la transplantation rénale.

Aujourd'hui, où la transplantation rénale est devenue « routine » considérée comme la plus anodine des transplantations d'organe, on ne peut être indifférent à la disparition d'un de ceux qui ont tant contribué à la rendre possible.

Parallèlement aux efforts qu'il déployait pour l'organisation de l'hémodialyse, Jean CROSNIER œuvra pour l'organisation de la transplantation rénale à l'échelon national.

Il obtint à cet effet des pouvoirs publics la mise en place, en 1970, d'une « commission nationale d'hémodialyse et de transplantation », à laquelle il siégea dès sa création et dont il fut ultérieurement le Président. Il fut aussi à l'origine de l'association « France Transplant » qui assura, pendant plusieurs décennies, la répartition optimale des organes transplantables entre les malades en attente de greffe rénale.

Ce n'est pas aujourd'hui le moment de rappeler l'œuvre scientifique de Jean CROSNIER.

Elle est considérable, non plus que son activité d'enseignement tant hospitalier qu'universitaire, ses participations multiples à des congrès internationaux, au sein desquels sa notoriété était grande. En témoignait son appartenance à de nombreuses et prestigieuses sociétés internationales.

L'Académie y reviendra au cours de l'éloge de notre confrère qu'elle ne manquera pas de prononcer ultérieurement.

Mais ce que je ne peux taire aujourd'hui, c'est ce qu'était l'homme, Jean CROSNIER :

Homme cultivé, aimable, volontiers charmeur, à l'élégance naturelle sans ostentation. Le terme qui convient peut être le mieux pour le caractériser est celui de « distinction ».

J'y dois ajouter « courage ».

Engagé volontaire en 1944, il servit comme médecin de bataillon durant la campagne d'Alsace. Il y fut grièvement blessé en janvier 1945. Il reprit du service comme médecin du corps expéditionnaire français en Indochine.

Croix de guerre, titulaire de la « Bronze Star Medal ».

Il était chevalier de l'Ordre national du Mérite.

La retraite de notre ami fut endeuillée par la mort de son épouse en 1999. Cet événement douloureux hâta sans doute la progression d'altérations cognitives. Elles devaient depuis plusieurs années le tenir éloigné de la rue Bonaparte. Il avait quitté Paris en 2002 pour se retirer en un lieu adapté, en Touraine.

A ses enfants, ses petits-enfants, ses arrières petits-enfants, et à toute la famille de notre très estimé et regretté confrère, l'Académie adresse l'expression de ses sentiments attristés et de sa vive sympathie.

DISTINCTIONS

Ordre de la Légion d'honneur

M. René Mornex est promu au grade de commandeur.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes

— une place de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Louis Douste-Blazy ;

— une place de membre titulaire dans la 4e division, section des sciences vétérinaires, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Jacques Euzévy ;

— une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques, à la suite de l'élection du Pr Jean-Paul Tillement au titre de membre titulaire.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, adresse copie de l'arrêté en date du 26 juillet 2006 accordant l'autorisation d'exploiter, sous certaines conditions, en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « Daubet 1 » situé sur la commune d'Alvignac (Lot).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, adresse copie de l'arrêté en date du 12 septembre 2006 accordant l'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « César », situé sur la commune de Cauterets (Hautes-Pyrénées).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, adresse copie de l'arrêté en date du 12 septembre 2006 accordant l'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, après transport à distance et après traitement, l'eau du captage « Châtillon-Lorraine », situé sur la commune de Suriauville (Vosges).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, l'eau du captage « Font-Claude » situé sur la commune de Sylvanes, lieu-dit les Bains de Sylvanes (Aveyron).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la qualité du système de santé, sollicite l'avis de l'Académie sur le projet de décret fixant les conditions de saisine de l'Agence de biomédecine par les académies, les sociétés savantes médicales ou scientifiques et les associations mentionnées à l'article L. 1114-1 et modifiant le code de la santé publique.

Le projet de décret ne doit pas être modifié

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la qualité du système de santé, sollicite l'avis de l'Académie sur le projet de décret relatif à l'utilisation des défibrillateurs cardiaques automatisés externes par des personnes non médecins et modifiant le code de la santé publique (CSP)

La réponse a été donnée par M. Cara

La ministre de la Défense, par lettre du 13 septembre 2006, demande à l'Académie de diligenter une évaluation des travaux conduits par M. Florent de Vathaire relative aux facteurs de risques des cancers de la thyroïde en Polynésie française.

Constitution d'un groupe de travail, avec M. Tubiana,
A. Aurengo, R. Masse, H. Sancho-Garnier et J.J. Valleron.

Le Directeur général de la santé, Didier Houssin, a écrit à Patrice Queneau, qui nous représentait au Conseil supérieur d'hygiène publique de France, pour solliciter sa candidature au Haut Conseil de Santé publique qui succède à l'ancien Conseil.

Patrice Queneau ne souhaite pas en faire partie
et nous propose comme candidat Jean-Pierre Nicolas.

Le Directeur général de la santé demande à l'Académie de bien vouloir désigner un ou deux de ses membres pour participer à un séminaire inter-ministériel sur

« Enjeux et risques liés aux Nanotechnologies/Nanomatériaux » qui se tiendra le jeudi 19 octobre 2006.

Le Conseil propose R. Ardaillou et F. Dubois

Le Pr Francis Brunelle, conseiller technique du ministre de la santé et des solidarités remercie, par lettre du 30 juin 2006, pour l'envoi du communiqué sur *la prise en charge des urgences main*, adopté par l'Académie le 30 mai 2006.

Le ministre de la santé et des solidarités, par lettre du 3 juillet 2006, remercie pour l'envoi du communiqué sur *la prise en charge des urgences main*, adopté par l'Académie le 30 mai 2006.

Le ministre délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche, par lettre du 29 septembre 2006 sous la signature de son directeur de cabinet, M. Thierry Damerval, remercie pour l'envoi du rapport intitulé *Désamorcer le cannabis dès l'école.*

M. Jacques Barrot, vice-président de la Commission européenne, remercie, par lettre du 7 juillet 2006, pour l'envoi du communiqué sur le *rôle des médecins devant les cas manifestes d'incapacité à la conduite automobile*, adopté par l'Académie le 9 mai 2006.

M. Jean-Michel Dubernard, président de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales, de l'Assemblée nationale, remercie pour l'envoi du rapport sur *le prématuré de moins de 28 semaines, sa réanimation et son avenir,* adopté par l'Académie le 20 juin 2006.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Directeur général de l'AFSSAPS, par lettre du 24 juillet 2006, informe du renouvellement de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et demande à l'Académie de bien vouloir proposer deux de ses membres pour siéger, en qualité de membre titulaire et de membre suppléant, au sein de cette commission.

Jean-Paul Giroud (titulaire) et Jean-Paul Tillement (secrétaire) sont proposés

M. Michel Becq, Conseiller au Sénat, informe que l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques souhaite auditionner un membre de l'Académie sur *les risques et les dangers pour la santé humaine des substances chimiques d'usage quotidien.*

Jean-Pierre Goullé a été désigné. Son audition s'est déroulée le 26 septembre.

Le Pr Jean-François Dhainaut sollicite le parrainage de l'Académie pour le *« Symposium Médical France-Chine »* organisé sous l'égide de l'Université René Descartes — Paris 5, de la Haute Autorité de Santé, des Académies des Sciences et des

Académies des Technologies françaises et chinoises, les 23 et 24 octobre 2006 à Paris.

Le parrainage est accordé.

M. Hans Jörnwall, secrétaire du Comité Nobel, informe, par lettre du 1er septembre 2006, que les candidatures pour 2007 au Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine devront parvenir à Stockholm avant le 1er février 2007.

MM. Jules Hoffmann, vice-président de l'Académie des sciences, et Bruno Jarry, délégué aux Relations internationales de l'Académie des technologies, invitent les membres de l'Académie de médecine à participer au séminaire commune qu'ils organisent le 25 octobre prochain, de 14 h à 18 h, à la Maison de la Chimie (salle 262), sur *Frontières de la biotechnologie.*

Le Musée de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et le Musée Curie invitent le président de l'Académie à la projection-débat qu'ils organisent le 17 octobre 2006, de 17 h à 19 h, sur le thème *Sus aux microbes ! La santé publique par l'image.*

M. Jacques Marescaux (Strasbourg), membre correspondant, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Médecin Général Inspecteur Yves Buisson (Marseille), membre correspondant, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 4e division, section hygiène et épidémiologie.

M. Marc Girard (Lyon), membre correspondant, retire sa candidature à une place de membre titulaire dans la 4e division, section hygiène et épidémiologie, et la pose dans cette même division, section sciences vétérinaires.

M. Claude Rossignol (Paris), membre correspondant, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

M. Patrice Jaillon (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques.

M. Gary L. Cockerell (Grand Junction — Colorado) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 4e division, section sciences vétérinaires.

M. Allal Dakkak (Rabat) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 4e division, section sciences vétérinaires.

Remerciements de Mme Claude Monod-Broca.

M. Makoto Iwata (Tokyo) remercie pour son élection à une place de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Michel Vallat (Limoges) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Bernard Charpentier (Paris) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Créations de groupes de travail

Suite à la demande du ministre de la santé et des solidarités, constitution d'un groupe de travail, présidé par A. Vacheron, sur *la prévention de la mort subite.*

Accepté

Suite à la demande de la ministre de la défense, constitution d'un groupe de travail sur *les facteurs de risques des cancers de la thyroïde en Polynésie française*.

Accepté

A la demande de Bernard Sallé, Alain Rérat propose la création d'un groupe de travail, au sein de la commission X, sur *la nutrition du nourrisson*.

Feraient partie de ce groupe de travail : Jean-Marie Bourré, Bernard Sallé (coordinateur), Maurice Durand, Jean Sénécal, Jean-François Duhamel et C. Dupont (membre de la commission de nutrition de la Société française de Pédiatrie), A. Lapillonne (néonatologue membre de la Société européenne de Nutrition).

Accepté

Henri Rochefort et Jacques Rouëssé demandent la création d'un groupe de travail, au sein de la commission III, sur *Prévention des cancers du sein invasifs*.
Feraient partie de ce groupe de travail : Henri Rochefort, Jacques Roufëssé, Maurice Tubiana, Philippe Jeanteur, Hélène Sancho-Garnier, Roland Masse, Gérard Schaison et Daniel Couturier.

Accepté

Jacques Bazex propose la création d'un groupe de travail, qui pourrait être présidé par J. Civatte, sur *la mise en place, le port d'objets métalliques et la réalisation de tatouages,*

Accepté

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1571-1576, séance du 10 octobre 2006

Séance du mardi 10 octobre 2006

Présidence de M. Denys PELLERIN, *président*

ORDRE du JOUR

Communiqué

À propos de la proposition de loi relative à la possibilité de lever l'anonymat des donneurs de sonnets
Georges David (au nom d'un groupe de travail)

Information

Avis du Conseil Économique et Social sur la coopération sanitaire française dans les pays en développement
Marc GENTILINI.

Communications

Appareil génital féminin et sport de haut niveau
Gilles CRÉPIN, Jacques Bizerte, Michel Cosson, Franck Duchenem (Lille).

Analyse d'une série de 100 résections veineuses mésentérico-portales au cours d'exérèses pancréatiques
Daniel JAECK, Philippe BACHELLIER, Elie OUSSOULTZOGLOU, Maxime AUDET, Edoardo ROSSO, Philippe WOLF (Hôpital de Hautepierre — Strasbourg).

Les leucotriènes : des cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des maladies cardiovasculaires
Magnus BÄCK (CHU Xavier — Bichat, Karolinska University Hospital — Stockholm).

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce

— **le décès survenu à Nice (Alpes-Maritimes) le 28 juin 2006 du Professeur Maurice MAISONNET, membre correspondant dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie.**

Au lendemain de notre dernière séance avant l'été, le mercredi 28 juin, notre confrère, Maurice Maisonnet est décédé. Il venait d'avoir 80 ans.

Il avait été élu en novembre 1993 membre correspondant national, comme on disait alors, dans la III^{e} division, Hygiène et épidémiologie, aujourd'hui « section hygiène et épidémiologie » de la IV^{e} division.

Docteur en médecine de la faculté de Paris en 1955, Docteur es science, l'année d'après, Maurice Maisonnet fût d'abord pasteurien en même temps qu'Assistant d'hygiène et de médecine préventive à la Faculté. Il est reçu à l'agrégation d'hygiène en 1961 pour enseigner à la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen.

En octobre 1966 il y est nommé titulaire de la Chaire d'hygiène et médecine préventive et intégré comme biologiste des hôpitaux. Il y devient chef du service d'hygiène hospitalière créé — le premier en Europe — au jeune CHU de Rouen. Son implication et son dynamisme au sein de cette école de médecine promue au rang de faculté de médecine (il fallait alors dire UER) lui vaudront d'être élu en 1968, à sa création, directeur de l'UER « Institut scientifique de Haute Normandie » et trois ans plus tard Président de l'Université de Rouen — Haute Normandie. Il exercera cette fonction de 1971 à 1976.

Formé à Pasteur, aux disciplines microbiologiques dans le laboratoire du Pr Dumas, Maurice Maisonnet s'est d'abord consacré à l'étude des germes de l'air et leur action dans la contamination par voie directe et indirecte, recherches poursuivies en association avec le Centre d'essais en vol de Brétigny, et l'Institut de médecine tropicale de Côte d'Ivoire. Les compétences acquises dans ce domaine, alors, bien particulier, l'amenèrent à être le collaborateur hygiéniste des deux équipes médico chirurgicale qui réalisèrent les deux premières transplantations rénale en 1959, celle de la Pitié, de René Küss, et celle de Necker de Maurice Hamburger avec laquelle il collaborera jusqu'en 1962.

A Rouen, il concentre ses efforts sur l'hygiène hospitalière alors encore à ses débuts en France. Très vite son action en faveur de la promotion de l'Hygiène hospitalière s'étend au cadre national et international notamment européen.

Il y est appelé comme expert et conseil dans de nombreux pays.

Plus près de nous certains se souviennent qu'il fut à l'origine de l'installation du I^{er} flux laminaire en 1972, à l'ancien Hôpital Marie-Lannelongue, puis à celui du nouveau Marie-Lannelongue, en 1976.

Son activité, je dirai presque son apostolat, s'exerçait en deux directions : l'étude épidémiologique et technique de l'infection hospitalière et un projet de réglementation prophylactique.

Appelé comme expert consultant par le Conseil de l'Europe, il y sera le rapporteur en ce domaine de 1972 à 1993 ; présidera le premier forum international d'hygiène hospitalière à Bruxelles et aura la charge de l'élaboration des recommandations du

Conseil de l'Europe (R72-31 et 84-20) concernant la lutte contre les infections nosocomiales.

C'est dans ce cadre qu'il fût chargé de la mise en place dans les pays membres du Conseil de l'Europe de l'expérience des *hôpitaux pilotes*, destinée à appliquer les recommandations du Conseil de l'Europe notamment les procédures d'évaluation afin d'améliorer la prophylaxie.

En France, Maurice Maisonnet siégea pendant vingt ans (1963-1985) au Conseil supé-
rieur d'hygiène publique. Il inspira la circulaire qui dès octobre 1973 créait les Comités de lutte contre infection hospitalière (les CLIN) et en 1988, le décret de juin.

Les travaux de Maurice Maisonnet avaient très tôt attiré l'attention de notre Compagnie, lui valant dès 1956 l'attribution du Prix Hadot et la médaille d'argent de l'ANM au titre de « Hygiène et maladies infectieuses », et pour les mêmes raisons une médaille de vermeil en 1959 et une médaille d'or en 1961.

Devenu expert international incontesté en matière d'hygiène hospitalière, il tint à informer l'Académie du programme européen en la matière. Il fit à cette tribune, en janvier 1991, une communication sur *« les hôpitaux pilotes — un espoir pour améliorer la lutte contre les infections hospitalières* », quelques mois plus tard, une seconde lecture intitulée « *Où en est l'expérience des hôpitaux pilotes en hygiène hospitalière — I*^{ère} *approche* ». En mai 1993 il prenait part à la séance thématique consacrée aux infections nosocomiales et y présentait « *une étude critique de la surveillance du label de qualité dans les infections nosocomiales* ».

Maurice Maisonnet n'eut alors aucune peine à obtenir le brillant score de soixante voix sur quatre-vingts votants à l'élection du 9 novembre 1993 qui fit de lui un membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Membre de la commission des maladies infectieuses et parasitaires, son intérêt et sa compétence en matière d'hygiène hospitalière y était particulièrement appréciée. Très récemment encore, il avait présidé le groupe de travail dont les conclusions furent l'objet du rapport que notre confrère, Pierre Vayre, présenta à cette tribune le 28 juin 2005.

Maurice Maisonnet n'avait malheureusement pu le présenter lui-même, une brutale maladie l'en empêcha et le tint éloigné de la rue Bonaparte. Il y comptait beaucoup d'amis.

Membre du Conseil supérieur d'hygiène publique pendant vingt ans, Maurice Maisonnet fut aussi le représentant estimé et efficace de l'Académie en diverses instances nationales et au sein des commissions et comités ad hoc du Conseil de l'Europe où il siégeait comme expert. Il nous tenait régulièrement informé de leurs travaux et orientations.

L'inlassable activité de Maurice Maisonnet au service de la santé publique lui valut, on l'imagine, de nombreuses distinctions. Détenteur de la Grande médaille du Conseil de l'Europe, il était aussi chevalier de l'Ordre de la santé publique, du mérite

social, du mérite agricole, médaille d'honneur de la jeunesse et des sports, commandeur des palmes académiques, et chevalier de l'Ordre national du mérite, il était depuis peu, chevalier dans l'ordre de la légion d'honneur.

A Madame Maurice Maisonnet, son épouse, ses enfants et petits enfants et à la famille de notre regretté confrère, l'Académie adresse l'expression de ses sentiments attristés et de sa vive sympathie.

— **le décès survenu à Amiens (Somme) le 11 septembre 2006 du Professeur René STOPPA, membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

J'ai le regret de vous faire part du décès de notre confrère correspondant national René Stoppa, survenu le 11 septembre en son domicile à Amiens. Il allait avoir 85 ans.

Elu membre correspondant dans notre II° division (chirurgie et spécialités chirurgicales) en janvier 1984, il avait été promu à l'Honororiat en décembre 2003.

René Stoppa était l'un de nos collègues algérois, dont le déroulement de carrière a été brutalement interrompu et ont été douloureusement contraints de quitter leur terre natale.

René Stoppa est né à Bône (Algérie). Il fit ses études médicales à la Faculté de médecine d'Alger, où il obtint son doctorat en 1954 et se prépara à une carrière hospitalière et universitaire. Interne des hôpitaux d'Alger, Assistant de chirurgie, Aide d'anatomie, puis prosecteur, pré admissible en avril 1958 au chirurgicat des hôpitaux d'Alger. Il devint chef du service de chirurgie au CHU d'Alger en 1962. La même année il obtint l'agrégation de chirurgie générale et fût alors chargé de la chaire de propédeutique chirurgicale à la Faculté. C'est alors qu'il dût quitter l'Algérie. Accueilli à Amiens, il y fut intégré en 1963 comme Maître de conférence agrégé de chirurgie générale, chirurgien des Hôpitaux, non chef de service. Dès lors il prendra une part très active à la création de ce jeune CHU. En 1967, il est nommé Professeur titulaire de clinique chirurgicale à la Faculté de médecine d'Amiens et chef de service de la Clinique chirurgicale du C.H.U. d'Amiens.

A Alger, René Stoppa fut l'élève du Professeur Gonnard auprès duquel il acquit son expérience en chirurgie vasculaire. Il contribua notamment à la mise au point des techniques alors nouvelles d'angiographies qui exigeaient alors une expérience chirurgicale. Peu de chirurgiens ont pu, comme lui, faire état d'une pratique personnelle de 180 aortographies et de plus de 300 artériographies périphériques.

Chirurgien « viscéral », il signa avec son Maître, notre Confrère Joseph Seror de nombreuses publications qui firent date dans les domaines de la chirurgie digestive. Il était le Stoppa du binôme alors célèbre « Seror & Stoppa ».

A Amiens, il s'intéressa aux poli traumatismes et à l'organisation des urgences, mais l'essentiel de ses travaux fut consacré aux déhiscences de la paroi abdominale, éventration mais surtout pathologie herniaire de l'adulte. Il en avait entretenu notre

compagnie par deux lectures en 1981 et 1983. Au fil des années ses travaux devaient lui valoir une notoriété internationale incontestée en ce domaine que les techniques nouvelles de chirurgie vidéo assistée n'ont pas encore réellement solutionné.

II était Membre associé national de l'Académie de chirurgie, en 1977, il en était devenu membre titulaire, en 1984. Il était aussi membre de la Société Internationale de Chirurgie et Fellow de l'International College of Surgeons.

René Stoppa était un confrère aimable et chaleureux. Toujours discret sur ce qu'avait été pour lui « pied-noir » la souffrance de l'abandon, et les difficultés de la réinsertion dans le monde hospitalo-universitaire métropolitain. Discret également sur sa brillante conduite au sein du corps expéditionnaire français où il servit comme jeune médecin auxiliaire durant les campagnes d'Italie, de France et d'Allemagne. Elle lui valut la Croix de guerre 39-45.

René Stoppa fut un homme courageux, jusqu'à la fin de sa vie. Sa fille, le Docteur Anne Marie Stoppa qui nous informa de la mort de notre Confrère et ami nous le rappelait : « *En dépit de la maladie qui anéantit son autonomie et ses moyens de communication, son esprit restait vif et généreux* ».

A Madame René Stoppa, à ses enfants et spécialement sa fille le Docteur Stoppa, à petits-enfants et à la famille de notre regretté confrère, l'Académie adresse l'expression de ses sentiments attristés et de sa vive sympathie.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de la Santé et des Solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, par lettre du 2 octobre 2006, sollicite l'avis de l'Académie sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « Reine Jeanne F2 », situé sur la commune d'Orass (Pyrénées-Atlantiques).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M^me^ M.-J. Simoen, Secrétaire générale du Fonds national de la Recherche scientifique à Bruxelles, informe, par lettre du 14 septembre 2006, que le Prix biennal Spa Foundation « The Original Spa Water » 2007, d'un montant de 40 000 euros, couronnera une contribution originale ayant pour thème « L'Eau et le Vieillissement ». Les candidatures devront parvenir à Bruxelles avant le 15 décembre 2006.

Le Médecin Général Inspecteur Yves Buisson, membre correspondant, propose d'accueillir à Marseille une séance délocalisée de l'Académie au cours du premier semestre de l'année 2007 (mars ou avril) et adresse un projet de programme.

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, *190*, nº 7, 1577, séance du 24 octobre 2006

Séance thématique du mardi 24 octobre 2006

Présidence de M. Denys Pellerin, *président*

Nouvelles stratégies dans les maladies du cartilage

Organisateurs : Monique Adolphe et Patrick Netter

ORDRE du JOUR

Introduction
Monique Adolphe.

Les glycosyltransférases chondrocytaires : nouvelles cibles pharmacologiques dans les atteintes dégénératives du cartilage articulaire ?
Jacques Magdalou, Mohamed Ouzzine, Patrick Netter, Sylvie Fournel-Gigleux (UMR 7561 CNRS-UHP Nancy).

Biomatériaux et thérapie cellulaire dans les maladies du cartilage
Daniel Herbage, Institut de Biologie et Chimie des Protéines, (UMR 5086 CNRS/UCBL, Lyon), Hanane Chajra, Laurent Galois, Anne-Marie Freyria, Fréderic Mallein-Gerlin.

Traitements ciblés anti-cytokines dans l'arthrose
Xavier Chevalier (Créteil), Bénédicte Mugnier, Gilles Bouvenot (Marseille).

Discussion

La leptine, un lien entre obésité et arthrose ?
Bernard Terlain, Nathalie Presle, Pascale Pottié, Didier Mainard, Patrick Netter, (UMR 7561 CNRS-UHP Nancy).

Utilisation du greffon cartilagineux ou (ostéo-cartilagineux) costal en reconstruction articulaire
Yves Tropet, Daniel Lepage, Laurent Obert, David Gallinet, Patrick Garbuio, Philippe Vichard (Besançon).

Nouvelles approches en imagerie du cartilage par Jean-Denis Laredo (Paris).

Discussion

Conclusion
Charles Joël Menkès.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320 × 10 pages =33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à 4 tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

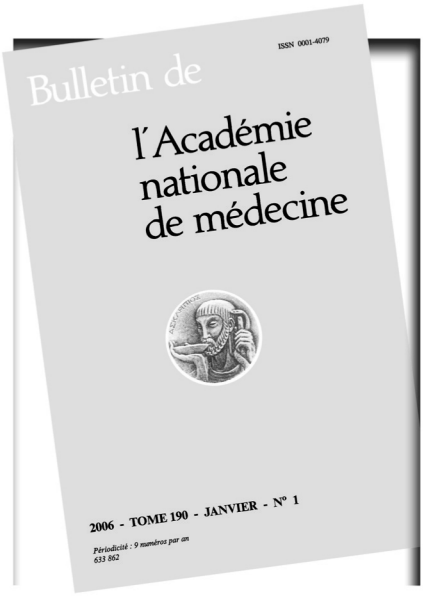
La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail ou par voie postale, accompagnée d'une disquette. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités
à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : odette.demonts@academie-medecine.fr



Abonnez-vous au **Bulletin de L'Académie nationale de médecine**

Profitez de nos **facilités de paiements** :

- Optez pour un paiement en **4 fois sans frais** sur une année
- **Abonnez-vous en ligne** sur www.elsevier.fr

Bulletin de l'Académie nationale de médecine
9 numéros par an

Bulletin d'abonnement

À RETOURNER OU À FAXER À Elsevier Masson SAS - Service Abonnements 62 rue Camille Desmoulins - 92442 Issy les Moulineaux cedex - France - Fax : + 33 (0)1 71 16 55 88

07AUT16

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de Médecine.**

TARIFS — ABONNEMENT 2007 / 1 AN	Particulier*	Institution	Interne, CCA
France TTC	❑ 152 €	❑ 234 €	❑ 73 €
UE TTC**	❑ 155,19 €	❑ 247,08 €	❑ 74,53 €
Reste du monde HT	❑ 152 €	❑ 255 €	❑ 73 €

1 Je choisis de **régler comptant :**

VEUILLEZ ❑ Trouver ci-joint mon chèque d'un montant de .....€ à l'ordre d'Elsevier Masson SAS

❑ Débiter ma carte de crédit (CB, Eurocard, MasterCard ou Visa) d'un montant total de .....€

N° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Expire à fin |_|_| |_|_|

Cryptogramme (Notez les trois derniers chiffres du N° inscrit au dos de votre carte, près de la signature) : |_|_|_|

Date et signature

❑ M'adresser une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

2 Je choisis de régler en **4 fois sans frais** sur un an ; soit 4 fois .....€

COORDONNÉES

Nom .....
Prénom .....
Profession/spécialité .....
Adresse .....
.....
Code postal |_|_|_|_|_| Ville .....
Pays .....
Tél .....
Email .....

* Nos conditions spéciales "particuliers" sont réservées strictement à tout nouvel abonné dont le paiement est effectué en son nom propre et l'abonnement à son adresse personnelle.

** Pour bénéficier d'un tarif exonéré, veuillez nous indiquer votre n° de TVA intracommunautaire : .....

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT

J'autorise l'Établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si la situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par le créancier désigné ci-dessous. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec le créancier.

NOM, PRÉNOM ET ADRESSE DU DÉBITEUR

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER
ELSEVIER MASSON SAS
62 rue Camille Desmoulins
92442 Issy les Moulineaux cedex
RCS Nanterre B 542 037 031

N° NATIONAL D'EMETTEUR 335 398

COMPTE À DÉBITER

Code établissement	Code guichet	Clé RIB	Numéro de compte

NOM ET ADRESSE DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

Date : Signature (OBLIGATOIRE) :

Prélèvement trimestriel

Prière de retourner cette autorisation de prélèvement en y joignant un relevé d'identité bancaire (RIB), ou postale (RIP) ou de compte d'épargne (RICE)

ELSEVIER MASSON

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.

Conformément à l'article 27 de la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant. Sauf opposition de votre part, ces informations pourront être utilisées par des tiers.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

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).

© 2006, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 1er trimestre 2007 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD