Tome 192 — Février — N° 2 2008

# 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

### Éloge

**255 de Philippe Monod-Broca (1918-2006)** *par Georges David*

### Débats d'actualité

**261 Quelle est la situation des drogues et de leurs modes de consommation dans notre pays ?**
Patterns and modalities of illicit drug consumption in France
*Étienne Apaire*

**275 Le rôle de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD)**
Role of the French Research Institute for Overseas Development
*Jean-François Girard*

**281 L'Institut Pasteur renforce sa mobilisation contre les maladies émergentes**
The Pasteur Institute is mobilizing against emerging diseases
*Alice Dautry*

## Conférence invitée

**289 VEGF, anti-VEGF et pathologies**
VEGF, anti-VEGF and diseases
*Pierre Corvol*

## Séance thématique sur " la maladie d'Alzheimer "

**303 Les lésions de la maladie d'Alzheimer. Perspectives thérapeutiques ?**
The lesions of Alzheimer disease : which therapeutic perspectives ?
*Charles Duyckaerts, Claire Perruchini, Thibaud Lebouvier, Marie-Claude Potier*

**323 La maladie d'Alzheimer : aspects cellulaires et moléculaires**
Alzheimer's disease : cellular and molecular aspects
*Jean-Noël Octave et Nathalie Pierrot*

**333 La maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques**
Alzheimer's disease : therapeutic perspectives
*Bruno Dubois, Leonardo De Souza, Gilles Allali, Michel Kalafat, Marie Sarazin*

**345 Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : l'apport de la recherche préclinique**
Diagnosis of Alzheimer's disease : the contribution of preclinical research
*Benoît Delatour, Marc Dhenain*

**363 La maladie d'Alzheimer : des lésions cérébrales aux perspectives thérapeutiques**
Alzheimer's disease : from brain lesions to new drugs
*Françoise Forette, Jean-Jacques Hauw*

## Communications

**381 Un état des lieux de l'expertise psychiatrique au pénal**
Forensic psychiatry
*Jean-Pierre Olié, Henri Lôo*

**393 Peut-on parler de sa mort avec un enfant malade ? L'apport d'un conte**
How to discuss death with a dying child : can a story help ?
*Anne Auvrignon, Guy Leverger, Géraud Lasfargues*

**405 Analyse des facteurs qui influent sur la mémorisation et l'interprétation par le malade de l'information concernant les risques de la thyroïdectomie**
Analysis of the variables affecting patients's memorization and interpretation of information on thyroïdectomy related-risks
*Ollivier Laccourreye, Régis Cauchois, Alfred Werner*

**421 Utilisation de la méthode capture-recapture pour l'évaluation de la fréquence des effets indésirables « graves » médicamenteux : l'expérience du CHU de Toulouse**
Use of the capture-recapture method to assess the frequency of « serious » adverse drug reactions : experience of Toulouse University Hospital
*Jean-Louis Montastruc, Stéphanie Lugardon, Karine Desbœuf, Pierre Fernet, Maryse Lapeyre-Mestre*

## Communiqué

**433 Sur la vaccination contre l'hépatite B en France**
*Pierre Bégué, Marc Girard, Jacques Frottier, François Denis (au nom de la Commission VII — Maladies infectieuses et médecine tropicale, et la sous-commission vaccinations)*

## Rapport

**437 08-02 Les données individuelles de santé**
Personnal medical records
*Pierre Pène, François Grémy, Gérard Dubois (au nom de la Commission XIV — Santé et Environnement)*

## Présentation d'ouvrage

**449 Dally S. et Bismuth Ch. — Cas cliniques en addictologie et toxilogie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2007, 111p.**
*Présenté par Roger Nordmann*

## Vie de l'Académie

**451 Actes**

## Recommandations aux auteurs

**459 Instructions**

## Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

**461 Tarifs et modalités**

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 255-260, séance du 19 février 2008

# Éloge de Philippe Monod-Broca (1918-2006)

Georges DAVID*

Louis XIII, lorsqu'il imposa Richelieu aux grands du Royaume, contre toute logique des prérogatives, eut en réponse aux scrupules de l'intéressé cette seule justification : " C'est assez que c'est moi qui le veut ". Ce fût sensiblement en ces termes que Philippe Monod-Broca eut raison de mes réserves lorsqu'il me demanda de prononcer son éloge.

Cette insigne marque de confiance m'honorait, mais j'en mesurais le poids. Avec la crainte de le trahir dans son exigence fondamentale de vérité, qui m'imposait de trouver et de maintenir le juste milieu entre l'excès dans la louange et l'insuffisance dans la traduction de la singularité de sa stature, peu commune. Singularité que m'avait progressivement révélée une longue amitié.

Cette amitié remontait en effet à six décennies et avait été marquée par trois épisodes, trois lieux, Saint-Louis, Bicêtre et notre Académie.

Saint-Louis, 1944, c'est notre première rencontre, dans le service de chirurgie de son père Raoul-Charles Monod. Il était mon interne, dans sa première année d'internat, moi dans ma première année d'externat. Son premier contact m'avait impressionné : abord réservé, sobriété dans la parole, retenue dans le geste. On pouvait craindre une certaine froideur. Ce sentiment s'effaçait au lit du malade qu'il abordait avec une

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

ouverture souriante, une attention bienveillante lors de l'interrogatoire, une délicatesse, une pudeur même dans l'examen. C'est là et c'est de lui que j'ai appris le respect du patient. Économe dans les mots, il était modèle par son comportement. Déjà s'imposait sa personnalité : donneur d'exemple plus que donneur de leçon.

Je m'étais étonné, à l'époque, de la différence patronymique entre son père Raoul-Charles Monod et lui Philippe Monod-Broca. C'est beaucoup plus tard que je devais découvrir l'origine du double patronyme en même temps que la richesse de son double héritage, la lignée Monod paternelle et la lignée Broca maternelle. Deux dynasties de la chirurgie parisienne qui ont donné six chirurgiens des Hôpitaux de Paris ayant tous eu l'honneur de présider l'Académie de chirurgie. Trois d'entre eux firent partie de notre Académie. Deux la présidèrent.

Dans la lignée Monod, grande et prolifique famille protestante, c'est l'arrière grand-père de Philippe, Gustave Monod, fondateur de l'Académie de chirurgie qui avait été le précurseur. Le grand-père Charles et le père, Raoul-Charles, eurent la même carrière de chirurgien des Hôpitaux.

Dans la lignée Broca, également protestante, l'orientation chirurgicale remontait à un Benjamin Broca qui après avoir été chirurgien de l'armée impériale, vint exercer la médecine générale dans le berceau familial de Sainte-Foy-la-Grande, en Dordogne. C'est de lui que naquit l'illustre Paul Broca, Chirurgien des Hôpitaux de Paris, mais surtout grand esprit scientifique. Il était l'arrière-grand-père de Philippe qui, fasciné par ce génie, lui consacrera de mémorables écrits. Son fils, le grand-père de Philippe, Auguste Broca fut aussi Chirurgien des Hôpitaux

Paul Broca avait marqué une certaine rupture avec la foi protestante par son adhésion à la libre pensée républicaine, ajoutant un aspect supplémentaire à cet héritage, que Philippe avait résumé d'une phrase : *« Mon enfance a été baignée dans le culte de la République démocratique et laïque, mais aussi dans le culte de la science, tout ceci dans un milieu protestant »*

Mais il est une autre empreinte, qui, pour être plus tardive, n'en a pas moins été essentielle. C'est la vôtre Madame. Permettez-moi de m'y arrêter. Je sais qu'il vous en coûtera. Votre père, Robert Debré, a si justement dit de vous dans ses mémoires « *ma fille Claude réservée et d'une délicate sensibilité cachée par sa discrétion* ». Votre union avec Philippe a découlé de la grande proximité, des deux familles Broca et Debré, qui vous a fait grandir ensemble, favorisant le passage des jeux à l'affection puis de l'affection à l'union. Union profonde qui a entouré vos cinq enfants, dont l'aînée Madame Carlier, pédiatre, perpétue la tradition médicale, et vous a donné dix-neuf petits enfants. Votre influence sur Philippe a été grande, par votre culture familiale et par votre nature propre. Culture familiale marquée au plan religieux par la diversité puisque votre famille maternelle, les Debat-Ponsant, était d'obédience catholique, alors que votre famille paternelle, les Debré, avait une origine israélite, mais avec une nuance importante apportée par la prise de distance à l'égard de toute croyance religieuse que votre père avait choisie dans sa jeunesse. Ainsi le couple que vous avez formé avec Philippe s'est-il trouvé à la rencontre de plusieurs courants,

protestant, israélite, catholique et même laïque. Une conjonction qui aurait pu être conflictuelle mais a réalisé au contraire un environnement d'une particulière tolérance. C'est là que je vois clairement l'influence surajoutée de votre propre nature.

Philippe reconnaissait cette heureuse influence qui avait évité que sa rigueur ne versât dans l'intolérance. Il vous créditait d'ailleurs de beaucoup plus, me faisant devoir de vous l'exprimer. « *Dites bien que sans Claude je n'aurais pas été ce que j'ai été, je n'aurais pas fait ce que j'ai fait* », et il ajoutait : « *Elle a sacrifié pour moi et pour notre famille une carrière médicale qui étant donnés ses dons aurait pu renouveler l'exploit de sa mère* ». C'était ici une allusion à la performance de votre mère, Jeanne Debat-Ponsan, la troisième femme de l'histoire de l'internat de Paris à y avoir été reçue. Et dans les tout premiers.

Bicêtre fût le lieu de notre deuxième rencontre, à l'occasion des bouleversements de 1968. J'y arrive comme jeune agrégé. Il y est depuis trois ans comme chef du service de chirurgie. Depuis Saint-Louis il avait accompli un parcours rapide dans la hiérarchie hospitalière qu'a rappelé Claude Kenesi dans son éloge à l'Académie de chirurgie. Médaille d'or, Assistant de Chirurgie dans le service de Jean-Claude Rudler, puis Chirurgien des Hôpitaux de Paris à trente-six ans. À quarante et un ans il prend la direction du service de chirurgie de l'hôpital de Courbevoie. Il y rencontre Pierre Testas qui le suivra à Bicêtre et lui succédera. Courbevoie n'est qu'un passage, occasion, du fait du recrutement particulier dû à un environnement local riche en maisons de retraite, de s'intéresser en précurseur à la chirurgie du vieillard qui restera, avec la chirurgie d'urgence, l'axe principal de ses travaux.

En 1965 il avait pris la tête d'un des deux services de chirurgie de Bicêtre. Pourquoi ce choix, alors qu'il avait bien d'autres possibilités, pour un établissement sortant seulement et difficilement de son long passé d'hospice dont la fonction principale avait été le « renfermement », comme l'on disait alors, c'est-à-dire la relégation de toutes les misères du monde, où la médecine cachait ses incurables et la société ses incuries ?

Le regard de Philippe était différent. Pour lui Bicêtre c'était à la fois un lieu de mémoire et un lieu d'espoir.

Lieu de mémoire parce que c'est à Bicêtre que Paul Broca, avait exercé comme chirurgien et y avait fait la géniale découverte de l'aire de la parole. Il n'y avait pas seulement exercé, il y avait habité avec femme et enfants dans la phase la plus active de sa vie.

Lieu d'espoir, parce qu'il savait que la réforme hospitalo-universitaire conçue par Robert Debré était en marche, annonciatrice du plein temps qu'il avait choisi et porteuse d'un avenir de rénovation hospitalière. Quelques autres dont le pédiatre Daniel Alagille avait fait le même pari, misant sur les potentialités de Bicêtre.

Leur espoir allait se réaliser plus tôt et plus brutalement que prévu, avec le grand chambardement de 1968. L'éclatement de la Faculté parisienne fait de Bicêtre un centre hospitalier et universitaire, siège d'une faculté de médecine. Belle promotion

pour cet ex-hospice. Mais avec bien peu de moyens en administration et en locaux. Tout est à inventer. Tout est à faire pour assurer la rentrée en novembre 68. Il y a bien un doyen actif, André Monsaingeon, et quelques enseignants. Il y a aussi, innovation de la loi Faure, un conseil de gestion, avec sa composition paritaire, enseignants et étudiants. Structure dotée de tous les pouvoirs mais souvent freinée par des étudiants encore sous le coup des utopies de 68. C'est dans les moments houleux des réunions de ce conseil que Philippe va avoir un rôle majeur. Tant que les demandes des étudiants étaient légitimes et surtout exprimées avec calme, et un minimum de logique et de pondération, il est de ceux qui cherchaient à les satisfaire. Mais lorsque se produisait le dérapage dans le raisonnement, la confusion dans les échanges et la véhémence dans le ton, son irritation croissante était physiquement perceptible. Commençant par un silence ostensible, puis par une évidente crispation, enfin par une poussée de rougeur du visage. Dernier stade avant l'éclatement d'une intervention, brutale, courte, cinglante. Provoquant la sidération de l'assemblée. L'ordre revenait. Le débat pouvait reprendre sur des bases plus raisonnables.

Typique réaction de son fonds protestant : la remise en cause oui, la réforme oui ; le désordre non.

Les étudiants ont vite compris et, curieusement, admis cette autorité éclairée. Les enseignants aussi. C'est ce qui lui a donné un statut moral très particulier et un rôle d'autant plus reconnu qu'il œuvrait efficacement pour la qualité de l'enseignement. Les doyens successifs, Jean-Pierre Étienne, Jean Dormont puis René Caquet que je salue, comme le corps enseignant de l'époque, largement représenté aujourd'hui, lui ont gardé gré de ce rôle de tutorat qu'il avait joué dans l'enfance et la croissance de cette jeune et fragile faculté.

J'ai eu moi-même l'occasion de vivre les tensions que provoquaient chez lui la juxtaposition de convictions inébranlables et de la conscience d'un devoir de tolérance. Ce fut à l'occasion de la création du premier CECOS (centre d'étude et de conservation du sperme) dont l'un des objectifs affiché était de mettre ouvertement à la disposition des couples frappés par une infécondité masculine la solution du don de gamètes, jusqu'alors proscrite. L'accord ministériel comportait une condition : la mise sur pied d'un conseil de surveillance chargé de faire l'évaluation objective des résultats de cette entreprise jugée alors hasardeuse. C'est avec beaucoup de réticence qu'il avait accepté d'en faire partie du fait de son opposition absolue à cette intrusion dans la conception qu'il jugeait, selon son expression, « diabolique ». Ayant finalement cédé il entrait dans cette structure comportant des partisans certes mais des réservés comme Claude Sureau ou neutres comme Daniel Schwartz, voire des opposants comme lui. Cependant il y joua pleinement le jeu, reconnaissant à l'épreuve du temps, le caractère nettement positif du bilan.

Néanmoins à son départ à la retraite, en réponse à un message de reconnaissance pour son accompagnement que je lui avais adressé, il crut nécessaire de lever toute ambiguïté : « *n'oubliez pas que je reste, au plan des principes, opposé à toute intervention dans le champ sacré de la procréation . Vous avez ouvert la boite de*

*Pandore, vous ne savez pas et vous ne contrôlerez pas ce qui en sortira ».* J'avoue qu'il m'arrive vingt après cet avertissement, alors que l'Académie est sollicitée à donner son avis sur des innovations techniques dans ce domaine, impensables jusqu'alors, de songer à ce prémonitoire avertissement.

Curieusement malgré notre fondamentale divergence de vue, ou peut-être à cause d'elle, notre amitié en était sortie renforcée.Ce n'est pas le moindre de ses paradoxes.

L'Académie nationale de médecine, c'est dans cette enceinte que j'allais le retrouver en 1994. Il en était membre depuis 1989, occupant une position morale privilégiée, comme elle l'avait été à Bicêtre. Cela tenait à sa totale indépendance d'esprit et à l'originalité si fréquente de ses prises de position. Cette originalité prenait tout son éclat à l'occasion de certains votes, surtout lorsque le résultat en paraissait évident, acquis d'avance. Alors que l'on s'attendait à une unanimité il n'était pas rare qu'il soit le seul à s'abstenir. Il justifiait cette singularité par sa méfiance de principe à l'égard de tout ce qui semble aller de soi, dispensant d'une véritable réflexion. C'est dire combien il se méfiait de cette opinion publique de plus en plus tyrannique qui donne la préférence à l'émotion sur la réflexion.

Cette période de la retraite lui avait laissé le temps de se livrer à ses passe-temps préférés, la lecture et surtout l'écriture. Les sujets en étaient variés, avec une prédilection pour la biographie. Il avait écrit deux ouvrages.

Le premier sur Branly dont l'œuvre scientifique et peut-être plus encore l'indépendance d'esprit l'avaient séduit, « *il était toujours à contre-courant »* écrivait-il avec une évidente admiration.

La deuxième ouvrage, plus récent, concernait son grand ancêtre « Paul Broca », avec un sous titre parlant « Un géant du XIX^e^ siècle ». Cette biographie eut un grand retentissement par la valeur de l'analyse et l'originalité de la documentation provenant des archives familiales.

Ce genre, la biographie il l'avait poli au temps où il avait été Secrétaire général de l'Académie de chirurgie ayant eu une dizaine d'éloges à prononcer. Il excellait dans cet exercice avec l'art de faire en quelques pages le tour d'un personnage et le cours d'une vie. Il l'avait poussé un jour jusqu'à tenter une synthèse de la personnalité décrite en un seul terme. C'est ainsi qu'il avait résumé Leveuf par « l'intelligence », Michon par « le bon sens » Redon par « la virtuosité ».

S'il me fallait lui retourner aujourd'hui le procédé quel terme choisirais-je ? Sans aucun doute la droiture. Droit il l'était dans son port physique. Droit il l'était dans sa morale, dans ses jugements, dans ses expressions, dans ses relations et dans ses amitiés. Droit il l'était enfin dans son indépendance allant jusqu'à se garder de la course aux honneurs ou aux décorations.

Mais, allez-vous me demander : n'était-il pas austère ? Et bien non et vous allez le constater dans ce court montage d'extraits d'une conférence sur un célèbre chirurgien du XIX^e^ siècle, Péan.

*Ici projection de trois minutes d'extraits de la conférence sur Péan*

Je tiens à remercier Valerie Carlier, sa petite fille à qui l'on doit cet adroit montage. Quelle émotion de retrouver cette présence et de réentendre cette voix que l'on croyait à jamais éteinte. Quelle découverte aussi que celle d'un autre Philippe, léger, brillant, délié, manifestement heureux de jouer de son pouvoir de séduction. Face insoupçonnée pour qui n'a pas eu le bonheur d'assister à l'une de ces performances.

Pour apprécier, pleinement, ce dédoublement rappelons la date de celle que nous venons de voir : 1998, soit huit ans avant son décès. Déjà il connaissait l'origine du mal qui expliquait les premiers troubles de sa vision. Il en savait la gravité, le caractère évolutif lent mais irrémédiable qui avant de l'emporter allait le plonger auparavant dans une cécité totale. Tout au long de ce calvaire, pas une plainte. Il a continué à venir parmi nous aussi régulièrement, guidé par sa mémoire des lieux et surtout aidé par l'affectueuse sollicitude de son élève, Emmanuel Cabanis et de ses voisins de pupitre, Pierre Ambroise-Thomas et Jean Dubousset, objet de la part de tous d'une admiration croissante. Il eut même la force et l'extraordinaire courage d'une dernière conférence sur Paul Broca au musée de l'Assistance publique, quelques mois avant son décès. On l'a tous vécu dans l'émotion poignante d'un ultime adieu.

Il avait auparavant terminé son ouvrage sur Paul Broca, puis entrepris la rédaction d'une vaste réflexion sur l'évolution du corps social, s'appuyant sur des centaines de citations toutes présentes à son étonnante mémoire. Elles étaient connotées d'un certain pessimisme mais sans aucune allusion personnelle, sans aucune de ces interrogations que l'approche de la fin peut soulever. C'est peu de temps avant son décès qu'il les fit réunir dans un volume que nous fûmes quelques-uns à recevoir, découvrant son titre, aussi laconique qu'elliptique : « A demain ».

Permettez-moi de l'interpréter comme un message d'espoir bien dans sa manière, et d'y répondre aussi sobrement qu'affectueusement :

*A demain*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 261-274, séance du 19 février 2008

**DÉBAT D'ACTUALITÉ**

# Quelle est la situation des drogues et de leurs modes de consommation dans notre pays ?

MOTS-CLÉS : TROUBLES LIÉS A UNE SUBSTANCE. COMPORTEMENT DE DÉPENDANCE.

# *Patterns and modalities of illicit drug consumption in France*

KEY-WORDS (Index Medicus) : SUBSTANCE RELATED DISORDERS. BEHAVIOR, ADDICTIVE.

Étienne APAIRE*

**RÉSUMÉ**

*Après avoir rappelé les traits caractéristiques de la situation des drogues en France et des tendances de leur consommation, le Président de la MILDT évoque les grandes orientations qu'il souhaite donner à l'action publique pour les quatre prochaines années, qu'il s'agisse de la prévention, des soins, de l'application de la loi ou de la recherche. La mise en œuvre de ces différents leviers a pour finalité de diminuer la consommation de l'ensemble des drogues afin d'en réduire significativement les conséquences négatives pour la société, aussi bien en termes de mortalité et de morbidité qu'en termes de dommages familiaux et sociaux. Dans la dernière partie de son intervention, le Président de la MILDT décrit les instruments de politique publique permettant de mettre en œuvre ces orientations et souligne le rôle central de la MILDT dans la construction et la coordination de ces instruments.*

**SUMMARY**

*After recalling the current patterns and trends of illicit drug use in France, the MILDT president outlined a four-year plan of prevention, treatment, enforcement and research. The overriding aim is to reduce overall drug consumption and thereby to diminish its morbidity and mortality, and its negative impact on the family and society. The president ended by describing the public tools and resources available to reach these objectives, and underlined the central role of MILDT in developing and coordinating these tools.*

* Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), 7, rue Saint-Georges, 75009 Paris.

*Tirés-à-part* : Monsieur Étienne APAIRE, même adresse.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 261-274, séance du 19 février 2008

## QUELLE EST LA SITUATION DES DROGUES ET LEURS MODES DE CONSOMMATION DANS NOTRE PAYS ?

Sans vouloir tenir devant votre Compagnie un discours inutilement alarmiste, je dirai que la situation de l'usage des drogues en France reste suffisamment préoccupante pour justifier une action résolue et déterminée des pouvoirs publics dans les prochaines années.

Je souhaite d'ailleurs, à cette occasion, rendre un hommage particulier aux travaux conduits ces dernières années par l'Académie nationale de médecine sur plusieurs questions qui sont au cœur des préoccupations actuelles de la MILDT. Je songe en particulier au rapport récent de la *Commission Addictions,* présidée par le Professeur Roger Nordmann, sur l'évolution des conduites d'alcoolisation des jeunes mais également aux rapports précédents de cette même commission sur les dangers de la consommation des drogues au cours de la grossesse ou encore sur les risques associés à la consommation de cannabis des adolescents et des jeunes adultes. En l'occurrence, je considère que l'Académie a pleinement joué là son rôle d'alerte et de propositions vis-à-vis des pouvoirs publics.

Pour revenir à la situation actuelle, que constatons-nous sur le front de la consommation des différentes drogues en France ?

**S'agissant de l'alcool,** on estime en France aux alentours de cinq millions le nombre de consommateurs abusifs dont près de deux millions de personnes seraient des personnes alcoolo-dépendantes. L'alcool est aujourd'hui responsable, avec le tabac, de cent mille décès évitables par accidents et par maladies dont près de quarante mille par cancers. Au-delà des aspects de santé publique, l'alcool engendre également des violences et des pertes de productivité préjudiciables à l'activité économique et à la cohésion sociale de notre pays. Dépenses de santé incluses, son coût social avoisinerait ainsi les trente-sept milliards d'euros (2,37 % du PIB, soit 600 euros par habitant et par an), cette estimation ne tenant pas compte des crimes et délits commis sous l'emprise de l'alcool. Par ailleurs et comme vous le savez, l'alcool est à l'origine d'un tiers des accidents mortels sur la route et d'une proportion sans doute importante d'accidents du travail même si on ne dispose pas de travaux précis sur ce dernier point.

Mais le phénomène le plus préoccupant, c'est évidemment l'évolution actuelle des comportements d'alcoolisation chez les jeunes français, avec une banalisation des ivresses répétées. Selon la dernière enquête ESCAPAD de l'OFDT, près de six jeunes sur dix déclarent avoir déjà été ivres au cours de leur vie, 49,3 % au cours de l'année, 26,0 % au moins trois fois et 9,6 % au moins dix fois dans les trente derniers jours précédant l'enquête. **Ce phénomène d'ivresses répétées,** déjà bien installé dans les pays du nord de l'Europe, gagne manifestement du terrain en France. Il est à l'origine de complications sociales et sanitaires pouvant aller jusqu'aux comas et aux accidents de la route, en passant par les risques de manipulations et de violences

physiques, morales ou sexuelles. Au fil du temps, les conséquences sont souvent importantes sur le parcours scolaire ou professionnel. Sur le long terme, outre le risque de dépendance associée, ces excès pourraient avoir une influence péjorative sur le développement cérébral et les capacités intellectuelles. Sur l'ensemble de ces questions, je veux à nouveau saluer l'initiative que vous avez prise en élaborant le rapport circonstancié que j'ai cité précédemment et qui a le grand mérite de déboucher sur des propositions très concrètes que nous ne manqueront pas d'exploiter dans le cadre de l'élaboration du prochain Plan gouvernemental.

Chez les jeunes, l'alcool est fréquemment consommé avec d'autres produits, **en particulier avec le cannabis.** Le niveau de consommation de cette drogue illicite a connu une hausse très sensible chez les adolescents et les jeunes adultes depuis le début des années 1990 jusqu'aux toutes dernières années. Aujourd'hui, un jeune de dix-sept ans sur deux a expérimenté le cannabis. Un million et demi de personnes le consomment régulièrement et cinq cent cinquante-cinq mille quotidiennement. À court terme, les conséquences sont surtout un risque accru d'accident de la route mais aussi des difficultés d'apprentissage scolaire chez les jeunes consommateurs réguliers. Des troubles psychiatriques aigus pouvant durer de quelques heures à quelques semaines (anxiété, psychose cannabinique) sont également décrits. L'usage régulier de cannabis peut devenir problématique, exposant à des risques de dépendance mais aussi à des problèmes relationnels, scolaires et professionnels. Plus rare, mais plus grave, l'usage régulier de cannabis, notamment à un âge précoce, peut accompagner l'apparition de troubles psychiatriques sévères, notamment la schizophrénie chez certains sujets sans doute prédisposés.

Si elles constituent pour la MILDT des sujets majeurs de préoccupation, les fortes consommations d'alcool et de cannabis des jeunes ne doivent cependant pas masquer d'autres tendances inquiétantes et, en particulier, **la progression sensible de la consommation de cocaïne**. Ainsi, l'OFDT estime à environ deux cent cinquante mille personnes, le nombre d'usagers occasionnels de cocaïne en 2005 contre cent cinquante mille, deux ans plus tôt en 2003. À ce rythme, il est raisonnable de penser que la population des usagers de cocaïne a, au minimum, doublé entre 2003 et aujourd'hui... Cela constitue, à l'évidence, un vrai motif d'inquiétude.

Ces usagers occasionnels se concentrent pour l'essentiel sur la tranche d'âge 18-44 ans, le pic de consommation se situant entre 25 et 35 ans. Ainsi 3,4 % des 18-25 ans et 3,9 % des 26-44 ans déclaraient en 2005 avoir expérimenté la cocaïne ; ils n'étaient respectivement que 2,2 % et 2,5 % à se déclarer expérimentateurs cinq ans plus tôt en 2000. Cette consommation est principalement masculine (rapport de 1 à 2) et sa progression touche également les mineurs. Cet engouement — qui est d'ailleurs un phénomène qui touche toute l'Europe de l'Ouest — est notamment du à la baisse du prix d'achat ces dernières années et à la connotation positive dont jouit ce produit chez les jeunes (produit récréatif des gens branchés qui réussissent).

## QUELLES GRANDES ORIENTATIONS POUVONS NOUS DONNER À L'ACTION DES POUVOIRS PUBLICS POUR LES QUATRE ANNÉES À VENIR ?

Face à ces risques multiples qui sont autant de défis pour l'action publique, il est plus que jamais nécessaire de mettre en œuvre une politique intégrée, réalisant un juste équilibre entre la lutte contre la demande, la lutte contre l'offre et la coopération internationale. Au regard de la spécificité de ces approches, voire parfois de leur antagonismes, la mise en œuvre d'une telle politique suppose une coordination et une animation interministérielle rigoureuses, que seule la MILDT est en position d'assurer dans la mesure où sa légitimité ne fait débat pour personne. Le message du Président de la République est clair : l'objectif n'est plus d'endiguer les consommations mais de les faire reculer sans tabou.

Dans cette perspective, le gouvernement prévoit de stimuler l'ensemble des acteurs publics concernés afin qu'ils déclinent le tryptique « prévention, soins et application de la loi » en veillant tout particulièrement à la cohérence et à la lisibilité des articulations entre chacun de ces modes d'intervention.

C'est ainsi qu'un plan est en cours d'élaboration en lien avec les administrations concernées, avec un souci de participation de l'ensemble des acteurs, invités à faire valoir les grandes lignes de leurs attentes.

**Sur les dimensions de prévention**, les interventions en milieux scolaire, périscolaire et étudiant relatives à la dangerosité des produits et des comportements seront évidemment poursuivies mais une nouvelle dimension sera parallèlement explorée, à savoir : **la responsabilisation des adultes et des parents dans leur rôle éducatif.** Je suis convaincu en effet que les parents ainsi que les adultes au contact avec des adolescents peuvent jouer un rôle beaucoup plus important qu'aujourd'hui dans la prévention des consommations de drogues des jeunes pour autant qu'on leur offre des points d'appui leur permettant de jouer pleinement leur rôle éducatif. C'est l'un des grands chantiers que j'ambitionne d'ouvrir en concertation étroite avec tous les partenaires concernés.

À l'heure où j'écris ces mots, il appartient au Président de la République et au Premier Ministre de fixer un périmètre précis en termes de produits et d'addictions dont la prise en compte nécessite des coordinations administratives. **Si l'alcool en fait partie,** une stratégie d'intervention sur le **phénomène d'alcoolisation des jeunes** devra être spécifiquement élaborée, en lien avec l'ensemble des secteurs concernés (institutionnels, professionnels, associatifs, industriels, société civile). Il faudra s'employer à réduire la demande en provenance des plus jeunes en faisant respecter les interdictions de vente aux mineurs (c'est d'ailleurs une de vos propositions) et en déjouant les stratégies commerciales agressives visant à fidéliser ce public vulnérable. La difficulté pour agir est au moins de deux ordres : économique, car il est très difficile d'agir sur l'offre d'alcool en France, notamment, mais pas uniquement, en

raison du faible coût de certaines boissons alcoolisées comme la bière vendue dans le commerce ; culturel, car les pays d'Europe occidentale, au rang desquels la France et l'Allemagne, baignent dans une tradition d'usage festif avec abus toléré. Pour être efficace et cohérente, la prévention des comportements d'alcoolisation des jeunes devra donc s'inscrire dans une politique globale, axée sur les représentations et les niveaux de consommations. À cet égard, l'approche en termes d'unités d'alcool que vous préconisez me semble être une bonne base pour fixer des repères de consommation à moindre risque qui puissent être compris et mémorisés par tout un chacun. Politiquement, cette globalité de l'approche permettra aussi de ne pas stigmatiser la population des jeunes et des consommateurs de produits illicites dans la lutte contre les drogues et les addictions. À cette enseigne, en sanctionnant plus durement les délits commis sous l'emprise des substances psychoactives quel qu'en soit le statut légal et notamment les délits routiers, la loi relative à la prévention de la délinquance du 5 mars 2007 permet d'atténuer l'asymétrie de traitement habituellement dénoncée entre usagers de drogues licites et illicites. Il conviendra d'en accompagner pédagogiquement la mise en œuvre auprès du grand public tout en facilitant son déploiement sur le terrain, notamment en ce qui concerne les relais sanitaires prévus pour les injonctions thérapeutiques ou les obligations de soins en matière d'alcool.

**Concernant le cannabis**, il faudra sans doute poursuivre l'implantation des consultations cannabis mises en place depuis 2005. Non seulement ces consultations sont en mesure d'apporter une aide aux jeunes qui s'interrogent sur leur consommation de cannabis ou qui sont déjà clairement dans l'abus mais elles s'adressent également aux familles et peuvent être, de ce fait, le vecteur d'un plus grand investissement des parents dans la prévention des consommations à risque de leurs enfants. Nous comptons également travailler en direction des médecins, dont la formation initiale et continue devrait comporter un module spécifique relatif au repérage et à la prise en charge de l'ensemble des conduites addictives. Pour compléter ce dispositif de prévention, il faudra également réaffirmer l'interdit social avec pragmatisme et clarté en veillant à ce que la loi soit réellement applicable, compte tenu qu'il existe aujourd'hui un décalage entre la peine théoriquement encourue et l'impossibilité matérielle de poursuivre les quatre-vingt mille personnes interpellées chaque année pour usage de cannabis. Là encore, la loi relative à la prévention de la délinquance du 5 mars 2007 constitue un support intéressant. Elle permet en effet d'étendre la procédure simplifiée de l'ordonnance pénale au délit d'usage des stupéfiants et d'élargir, par ce biais, le registre des peines de substitution. Dans ce nouveau cadre, des stages de citoyenneté ou de sensibilisation aux dangers et aux risques de l'usage des produits stupéfiants vont pouvoir être mis en place et la MILDT travaille d'ailleurs d'ores et déjà sur ce dossier pour que les premiers stages de ce type soient organisés dans les toutes prochaines semaines. Il est en effet essentiel que les peines encourues soient non seulement effectivement appliquées mais aussi, qu'elles aient des vertus pédagogiques en permettant d'induire un changement durable des comportements et des mentalités. Il faudra également intensifier la lutte contre la détention et le trafic engendré par le cannabis, en tenant compte notamment du phénomène émergent de

l'autoproduction (deux cent mille « auto-producteurs » selon l'OFDT), des potentialités et lignes de fuite offertes par la vente de produits illicites sur Internet et de la complexité réelle des mécanismes de l'économie souterraine.

Enfin, compte tenu de l'extension inquiétante **de la consommation de cocaïne** au sein de certains groupes de jeunes, la MILDT souhaite développer dans le prochain Plan gouvernemental des actions de communication ciblées en direction de ces nouveaux consommateurs pour les informer sur les graves dangers de l'usage de la cocaïne non seulement lorsqu'elle est consommée seule mais aussi en association avec d'autres drogues (alcool, ecstasy, cannabis) comme c'est souvent le cas dans le milieu festif.

**Sur le volet du soin**, il semble pertinent de soutenir la pérennisation du plan addiction 2007-2012 en l'enrichissant sur le volet de la formation, de l'enseignement et de la recherche. Ce plan prévoit de renforcer et de coordonner les dispositifs existants et de développer les ressources à toutes les étapes de la prise en charge : prévention, dépistage, soins et accompagnement médico-social. Pour lutter contre les conduites addictives, il est en effet indispensable de permettre au public concerné de prendre conscience qu'il présente une addiction et lui donner la possibilité de savoir où, quand et comment il peut trouver un accompagnement adapté à sa situation et à son degré de motivation.

Cela suppose de veiller à l'adaptation de l'offre hospitalière de soins via des consultations d'addictologie pour offrir un suivi spécialisé notamment aux jeunes ayant une dépendance à une ou plusieurs drogues (alcool, cannabis, ecstasy, médicaments) et de mieux répondre aux besoins de personnes ayant des problèmes aigus liés à leur addictions (crise, alcoolisation aiguë, surdosage). Cela implique également de soutenir le fonctionnement des équipes de liaison et de soins en addictologie dont la mission est de repérer les patients en difficulté pendant leur hospitalisation, et de les orienter dans leurs parcours de soins. Pour les patients nécessitant une prise en charge plus spécifique ou une hospitalisation, il faudra également s'assurer de la montée en charge des services d'addictologie proposant des sevrages simples ou complexes et de la création des pôles d'addictologie régionaux qui ont vocation à être à la fois un service d'addictologie de recours et un centre de référence, de formation et de recherche.

Hors de l'hôpital, la création des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), structure ouverte à toutes les addictions et regroupant les centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST) et les centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA), est indispensable aux échanges d'expérience et au développement de l'offre médico-sociale de soins.

À cet égard, la MILDT souhaite poursuivre la **diversification des réponses thérapeutiques** disponibles aux situations d'addiction, ne serait-ce que parce que tous les patients dépendants n'ont pas les mêmes attentes ni le même degré de motivation pour s'en sortir. On peut citer la mise en place, à l'initiative de la MILDT, de communautés thérapeutiques. C'est une voie qui mérite d'être poursuivie dans le cadre du Plan à venir d'autant que ces structures de soin de type communautaire ont

vocation à permettre au patient de raccourcir la durée de son séjour hospitalier et de l'accompagner dans la réussite de son sevrage.

**Je souhaite également vous dire quelques mots sur la recherche**. Dans le cadre du nouveau Plan gouvernemental en préparation, je peux vous dire que **nous avons l'intention de développer résolument la recherche clinique sur la prise en charge des addictions** avec tous les partenaires intéressés (organismes de recherche, universités, services d'addictologie en concertation avec les ministères de la recherche et de la santé). L'enjeu est en effet de taille : il s'agit d'apporter à l'addictologie de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques qui permettent, demain, à un plus grand nombre de personnes dépendantes de parvenir à l'abstinence. Cet élargissement de l'arsenal thérapeutique est souhaitable pour des formes d'addiction qui se développent aujourd'hui et pour lesquelles on ne dispose pas de réponses thérapeutiques convaincantes (cocaïne et crack). Mais cet élargissement est également souhaitable pour des addictions plus classiques comme la dépendance à l'alcool pour lesquelles la pharmacologie actuelle n'est pas assez diversifiée et performante. La MILDT s'est déjà montrée très active en ce domaine au travers notamment de sa politique d'appels d'offres et de financement de thèses. Ce rôle d'impulsion de la recherche va être conforté dans le prochain Plan, en réfléchissant parallèlement à de possibles partenariats public/privé et à l'articulation qu'il faudra mettre en œuvre entre ce que nous faisons à l'échelle nationale et ce que nous pourrions faire à l'échelle européenne. Un accent particulier sera mis sur la formation des intervenants en addictologie à divers moments de leur cursus (formation initiale et continue, spécialisation), sur la base des préconisations du groupe de travail actuellement animé par le professeur Lejoyeux.

Au demeurant, **la Présidence française de l'Union Européenne** au deuxième semestre 2008 va constituer un moment privilégié pour réfléchir à une dynamique européenne de la **recherche clinique** en addictologie. Nous allons en effet organiser à Paris, les 9 et 10 décembre 2008, un colloque international sur la question clé de l'évolution des traitements de la dépendance aux drogues... Cette rencontre sera l'occasion de donner la parole, sur ces sujets, aux meilleurs spécialistes européens et internationaux en essayant d'avoir un abord prospectif en termes de nouvelles approches et de nouvelles cibles thérapeutiques. Je ne manquerai pas d'ailleurs de consulter la Commission « Addictions » de l'Académie nationale de médecine pour aider à la préparation de cette rencontre scientifique.

## COMMENT METTRE EN ŒUVRE CES GRANDES ORIENTATIONS ?

Pour conclure mon exposé, je crois utile de vous dire quelques mots sur nos moyens d'action et la façon dont nous pouvons les utiliser pour concrétiser les orientations que je viens de brosser à grands traits.

La Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) est une administration de mission placée directement sous l'autorité du

Premier Ministre. La MILDT a pour vocation, depuis l'origine, de coordonner l'action gouvernementale en matière de lutte contre les drogues et de prévention des addictions associées à l'usage de ces drogues.

Ce n'est évidemment pas une mince affaire quand on sait que la politique des drogues interfère directement ou indirectement avec dix-sept départements ministériels constitués (éducation, jeunesse et sports, santé, action sociale, économie et finance, justice, intérieur, défense nationale, agriculture, affaires étrangères, recherche...) et une multitude de corps professionnels (professionnels de santé médicaux et paramédicaux, éducateurs, cadres de l'action sanitaire et sociale, magistrats, policiers, gendarmes, douaniers, diplomates et fonctionnaires internationaux, scientifiques et experts du domaine, ...) sans oublier les intervenants du monde associatif également très actifs dans ce champ et qui présentent eux-mêmes une très grande diversité d'approches et de sensibilité : associations de réduction des risques, associations néphalistes (comme les Alcooliques Anonymes), associations de prévention, associations militantes à tendance libertaire ou, inversement, à tendance prohibitionniste. Je reviendrai un peu plus loin sur la façon de dominer ces difficultés en faisant vivre « l'interministérialité » et le « multipartenariat » qui constituent d'une certaine manière le cœur de métier de la MILDT.

Compte tenu de la complexité institutionnelle au sein de laquelle la MILDT doit évoluer et de la « tendance au conflit » intrinsèque au champ de la politique des drogues, la MILDT a fait sienne depuis plusieurs années l'absolue nécessité d'étayer, chaque fois que possible, ses priorités d'action sur l'avancée des connaissances scientifiques. C'est la raison pour laquelle nous partons toujours des données d'observation produites en France par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) pour évaluer les diverses situations d'usage de drogues et leur degré de gravité avant de définir nos priorités d'action. C'est aussi la raison pour laquelle nous nous efforçons de tirer parti, au fil des mois, de l'avancée des connaissances scientifiques relatives aux différents phénomènes associés à la prise de drogues. Au demeurant, nous sommes nous-mêmes partie prenante de cette avancée des connaissances puisque nous soutenons chaque année sur appel d'offres un certain nombre de projets de recherche et de thèses.

Deux préoccupations majeures motivent cette mise en exergue par la MILDT du substrat scientifique de la politique des drogues. Il s'agit tout d'abord de favoriser l'adoption par les différents acteurs — et comme vous l'avez compris, ils sont nombreux — de constats partagés en faisant le pari que des constats appuyés sur des données rigoureuses acquises au travers de démarches scientifiques ont plus de chance d'emporter l'adhésion que si on les fonde sur des choix ou des préférences morales ou idéologiques. Il s'agit ensuite d'améliorer la pertinence de l'action publique en travaillant à resserrer le lien entre connaissances scientifiques et décision, en particulier sur des questions complexes que j'ai déjà évoquées comme l'adaptation du soin aux différents profils d'usagers abusifs ou dépendants.

Comme je l'ai dit plus haut, la MILDT étant placée sous l'autorité du Premier Ministre, elle n'est pas un service du Ministère de la santé, de la justice ou de l'intérieur. De ce fait, elle n'a pas les budgets et les personnels de ces services, mais elle est une administration de mission qui s'applique à les faire converger dans une optique de prévention, de soin et d'application de la loi. Pour cela, elle dispose d'un budget propre de vingt-six millions d'euros, et d'une quinzaine de chargés de mission issus des diverses administrations concernées (santé, éducation nationale, communication, recherche, police, gendarmerie, douane, justice). Elle dispose en outre d'un réseau territorial de chefs de projets, (les préfets ou leur directeur de cabinet), chargés de décliner le plan gouvernemental dans les départements.

Du fait de la présence, dans ses murs, de compétences variées et complémentaires et de l'existence dans l'ensemble des départements français (y compris les DOM et TOM) de relais territoriaux au niveau préfectoral, la MILDT est en position d'aborder la question des drogues dans l'ensemble de ses dimensions fonctionnelles et spatiales en ayant le souci de créer des synergies opérationnelles entre les différents acteurs. **Car le but commun reste la diminution de l'usage de l'ensemble des drogues et de leurs conséquences péjoratives aux plans sanitaires, économiques et sociaux, par l'action combinée sur l'offre et sur la demande.**

Pour soutenir son action au plan de l'observation et de la formation des intervenants, la MILDT s'appuie sur deux Groupements d'Intérêt Public (GIP) placés sous son autorité et qu'elle finance directement : l'OFDT dont j'ai déjà parlé et le Centre Interministériel de Formation Anti-Drogues (CIFAD). Le CIFAD a pour objet d'organiser des actions de formation spécialisées pour les personnels de l'État, des collectivités territoriales et des hôpitaux mais aussi au profit des fonctionnaires des États de la zone Caraïbe et d'Amérique Latine. Il n'est pas impossible, que fidèle à sa vocation d'encouragement des innovations, la MILDT soutienne la création de nouvelles structures interministérielles dédiées à la lutte contre la drogue tant en France qu'à l'étranger.

## DU BON USAGE DE L'INTERMINISTÉRIALITÉ ET DE L'UTILITÉ DES PLANS GOUVERNEMENTAUX

Pour faire de l'interministérialité autre chose qu'un vœu pieux, nous avons à conduire en permanence tout un travail de **sensibilisation pédagogique** qui vise à faire comprendre et respecter par chacun des ministères les logiques des autres. Il faut ensuite **susciter une culture commune**, en donnant un cadre déclinant chacune de ces logiques sous forme de stratégie articulée : c'est la vocation des plans gouvernementaux de la MILDT qui proposent et fixent pour plusieurs années les grandes orientations de l'action publique en matière d'information, de prévention, de soins, d'enseignement, de recherche, de lutte contre l'offre, et de coopération internationale.

Le plan actuel qui s'achève est en cours d'évaluation et nous sommes déjà totalement investis dans l'élaboration d'un nouveau plan quadriennal qui va couvrir la

période 2008-2011 et qui devrait être prêt avant la fin du premier semestre de cette année. Partant des grandes orientations que je vous ai décrites, je souhaite que ce nouveau Plan soit resserré sur des objectifs très opérationnels et partant, réalisables en quatre ans. J'ajoute, pour affiner le tableau, que le rôle de coordination et de concertation de la MILDT s'étend aussi aux autres partenaires que j'ai cités plus haut comme les associations, les mutuelles, les sociétés savantes et les Académies appartenant à l'espace scientifique et médical. Il va évidemment de soi que, dans cet espace naturel de concertation, j'attends beaucoup de l'Académie nationale de médecine que je souhaite consulter très prochainement sur les dimensions sanitaires et préventives du nouveau Plan.

## DISCUSSION

**M. Roger NORDMANN**

*À propos du cannabis, j'ai relevé dans les dispositions récentes émanant de la MILDT la préconisation de stages payants de sensibilisation des usagers aux dangers de la consommation de produits stupéfiants. Ne conviendrait-il pas d'en prévoir la gratuité, étant donné l'importance de tels stages dans la prévention des récidives ? D'autre part, en ce qui concerne l'alcoolisation des jeunes, je souhaiterais savoir si la MILDT est favorable à l'adoption des recommandations détaillées dans notre rapport du 5 juin 2007, en particulier celles concernant l'interdiction à toute heure de la vente de boissons alcooliques dans les station-service, l'interdiction totale de la vente et la consommation de ces boissons dans les manifestations sportives, l'interdiction du parrainage des soirées festives par les producteurs, enfin la réduction du seuil légal de l'alcoolémie au volant pour les conducteurs titulaires d'un permis de conduire probatoire (mesure qui, selon une étude très récente, est approuvée par une très large majorité des citoyens européens).*

Il ne faut pas oublier que ces stages de sensibilisation vont s'adresser à des personnes qui ont enfreint la loi. Il s'agit donc d'abord d'une peine même si nous sommes tous d'accord pour considérer que l'intérêt de cette forme de peine réside, pour l'essentiel, dans sa dimension pédagogique. L'ambition de ces stages est en effet d'induire des changements de perception et de comportement qui préviennent la récidive. Dans l'esprit du législateur, la sanction pécuniaire consistant à faire payer son stage par l'auteur de l'infraction est partie intégrante de la peine encourue, d'autant qu'il ne s'agit pas de sommes astronomiques, notamment si l'on se rappelle que le budget mensuel hors tabac d'un usager quotidien de cannabis (à partir d'un joint par jour) est de quatre-vingts euros. Cela dit, la gratuité pourra être envisagée pour les personnes en situation d'insolvabilité manifeste. L'utilisation du canal de la loi pour contrarier les phénomènes d'alcoolisation massive que l'on peut observer chez les adolescents et les jeunes adultes constitue, à côté et en complément des démarches de prévention, un levier d'action incontournable que la MILDT souhaite mobiliser dans le cadre du Plan gouvernemental en cours d'élaboration. Il faut donc agir dans tous ces domaines. Il faut mieux communiquer et je tiens à souligner le rôle moteur joué par la Ministre de la Santé, Madame Roselyne Bachelot, dans ce dossier. C'est pourquoi le Gouvernement a chargé la MILDT de mener des concertations avec le milieu socio-économique pour savoir dans quelle conditions il

pourrait être possible de relever, à dix-huit ans, l'âge d'interdiction de vente de toute boisson alcoolisée dans les commerces, les débits de boisson et tous les lieux publics où des boissons alcoolisées peuvent être achetées, d'interdire tous les systèmes de promotion de boissons alcoolisées par tarifs incitatifs dont on observe le développement rapide en France sur le modèle anglo-saxon (happy hours, open bars). Ces préconisations recoupent en grande partie celles que l'Académie nationale de médecine a mises en avant dans son rapport du 5 juin 2007.

**M. Maurice TUBIANA**

*Vous avez insisté sur la nécessité de la recherche. Je voudrais insister sur la recherche historique. Sur le plan de la toxicomanie, ce dernier demi-siècle a été marqué par deux phénomènes majeurs. La consommation d'alcool a baissé régulièrement depuis 1950. Il s'y est associée une modification de la sociologie des consommateurs. Mais si l'on considère un critère indiscutable de fréquence de cancer de l'œsophage, elle a diminué des deux tiers au cours de ces dernières décennies. Inversement, les polytoxicomanies et, en particulier, la consommation de cannabis a augmenté vertigineusement au cours des années 1990 faisant passer la France de l'un des pays où la consommation était la plus basse, à égalité avec la Grande Bretagne. Il faudrait analyser les faits (notamment les articles de journaux) pendant cette période afin de comprendre le succès de l'extraordinaire vogue du cannabis. Il me semble que le rôle d'une certaine intelligentsia qui a fait l'éloge du cannabis qui a agi par la dépénalisation de son usage et qui affirma qu'il était moins dangereux que le tabac ou l'alcool. Il me paraît indispensable, sans esprit de sanction, d'établir les responsabilités afin de ne pas recommencer les erreurs qui ont été faites.*

C'est vrai que la consommation de cannabis par les jeunes français est une des plus élevée en Europe, juste derrière celle des jeunes de la République Tchèque et à égalité, comme vous le soulignez à juste titre, avec celle des jeunes de Grande Bretagne. C'est vrai en même temps qu'on est confronté à un phénomène mondial qui touche tous le adolescents et jeunes adultes des pays développés. Nous le savons, les connaissances sur les méfaits des consommations se sont précisées mais n'ont pas toujours été accueillies comme elles auraient pu l'être. Je pense notamment à ce que votre haute assemblée a produit comme recommandations ces dernières années. Par ailleurs, je pense qu'il y a eu une erreur à ne vouloir s'occuper que des abus et non des usages. On a ainsi laisser croire qu'il pouvait y avoir des usages non problématiques ce qui, sur le plan de la prévention, constitue une posture désastreuse. Enfin force est de constater que la loi de 1970 est devenue depuis longtemps totalement inadaptée en ce qui concerne la consommation de cannabis : ce n'est pas par des rappels à la loi ou des classements sans suite, ou encore des injonctions thérapeutiques non suivies d'effet que l'on peut espérer faire face efficacement au niveau beaucoup trop élevé atteint par la consommation de cannabis dans notre pays, en particulier lorsque l'on s'intéresse à la frange des consommateurs réguliers qui représente plusieurs centaines de milliers de personnes, jeunes pour la plupart. C'est la raison pour laquelle j'attends beaucoup des stages de sensibilisation aux dangers des drogues que la loi de prévention de la délinquance a rendu possible à côté du dispositif des consultations « jeunes consommateurs — cannabis » que nous avons décidé d'étendre et de renforcer dans le cadre du nouveau Plan gouvernemental.

**M. Roger HENRION**

*Pourquoi la loi du 31 décembre 1970 n'a-t-elle pas été modifiée dans les années 90 dans l'optique d'adapter les sanctions au cas spécifique des fumeurs de cannabis et de faire en sorte que ces sanctions puissent être rapidement appliquées ? Peut-être le niveau actuel de consommation serait-il moins élevé dans notre pays qu'il ne l'est actuellement ?*

Je ferai tout d'abord une observation générale : si l'on regarde l'ensemble des pays européens, on voit qu'il n'y a pas de corrélation automatique entre les niveaux de consommation du cannabis ici ou là et le caractère plus ou moins restrictif ou libéral des législations applicables. Cela ne signifie évidemment pas que les législations n'ont pas d'impact sur la consommation mais cela veut dire qu'il faut aller voir dans le détail (et pour chaque pays) le degré d'application des législations pour comprendre ce qui se passe. Comme je l'ai dit, la loi de 1970 s'est révélée rapidement inopérante pour la consommation de cannabis dans le contexte d'un contentieux devenu contentieux de masse. Une tentative de réforme de la loi du 31 décembre 1970 a été conduite par la MILDT en 2003-2004, à la demande expresse du Premier Ministre de l'époque, Jean-Pierre Raffarin. Elle a échoué en raison de la persistance de différences d'approches inconciliables entres les divers ministères concernés en dépit du travail de médiation entrepris par la MILDT. Finalement, c'est par le biais de la loi de prévention de la délinquance du 5 mars 2007 que j'ai déjà évoquée que la loi de 1970 a enfin été modernisée et qu'il est devenu possible d'élargir et de moduler l'éventail des sanctions applicables aux infractions liés à la détention et l'usage de produits stupéfiants, notamment avec les stages de sensibilisation aux dangers des drogues et de recourir désormais à des procédures simplifiées et rapides.

**M. Gérard DUBOIS**

*Vous avez prononcé une seule fois le mot tabac. Ce produit mérite d'être pris en compte sur un plan interministériel. Si ce sujet n'intéresse plus la MILDT, où doivent avoir lieu les discussions interministérielles ? Faut-il un Office contre le tabagisme comme dans certains pays y compris dans l'Union européenne ?*

La MILDT ne se désintéresse pas de la question du tabac et des problèmes associés à sa consommation. Sur les aspects « santé publique », nous considérons que la politique volontariste de restriction du tabagisme conduite depuis plusieurs années par le Ministère de la Santé va dans la bonne direction et engrange des résultats positifs. Dans ces conditions, la MILDT n'a vocation à intervenir que dans la mesure ou un besoin de coordination interministérielle forte se fait sentir, par exemple dans la mise en œuvre d'outils permettant de suivre les consommations ou en matière de contrôle visant à sanctionner l'usage dans les lieux publics ou la vente aux mineurs ou enfin en ce qui concerne la lutte contre la contrebande. D'ailleurs le Plan gouvernemental comportera des propositions d'action sur ces sujets.

**M. Bernard HILLEMAND**

*Merci d'avoir bien voulu insister sur le fait que la seule information ne suffit pas pour changer un comportement, qu'il faut dans un binôme indissociable y associer l'éducation et aider les parents pour une éducation familiale bien construite est un énorme progrès mais il*

*convient de promouvoir aussi une éducation à l'école dès le primaire. Merci aussi d'avoir parlé non pas de prise en charge infantilisante pour l'addicté mais d'accompagnement pour l'aider ainsi à se reprendre en charge lui-même. La publication de chiffres de consommation d'alcool à ne pas dépasser doit être très nuancée. Ces chiffres doivent être présentés comme de simples repères valables pour la majorité des sujets mais en raison de l'inégalité des individus devant l'alcool. On doit souligner qu'ils ne sont pas valables pour des personnes particulièrement vulnérables qui seront ainsi induites à des consommations pathogènes pour elles (5 à 10 % de la population peut-être) d'où la notion générale du " risque alcool ".*

Le Plan gouvernemental en préparation va faire une large place à des actions d'information et de communication en direction de différents publics cibles. S'agissant du risque alcool, il est prévu de mettre en œuvre des actions de communication sur les risques de l'usage d'alcool en milieu scolaire et périscolaire et d'encourager à des actions de prévention du risque alcool en milieu professionnel. En outre, nous prévoyons de mettre en place une communication spécifique en direction des femmes enceintes. Dans tous les cas de figure, nous serons attentifs à ce que les repères de consommation de l'OMS soient contextualisés en fonction des diverses situations possibles dans ces différentes campagnes et actions de communication.

**M. François DUBOIS**

*Y a-t-il eu des études prospectives sur les conséquences éventuelles de la libéralisation de la vente et de la dépénalisation de la consommation des drogues ?*

Je vous avouerai que ce n'est pas du tout la direction dans laquelle nous souhaitons nous engager à travers la préparation du Plan gouvernemental à venir. D'abord l'optique de la dépénalisation m'apparaît extrêmement hasardeuse dans le contexte actuel caractérisé par une progression rapide de la consommation de cocaïne, une stabilisation à un niveau beaucoup trop élevé de la consommation de cannabis et la multiplication des phénomènes de polyconsommation et de polyaddiction qui mettent en grande difficulté les spécialistes de la prévention et les cliniciens en charge des soins. Par ailleurs et en tant que magistrat, j'ai la faiblesse de penser que l'interdit social et légal a des vertus structurantes sur les individus et la société. Cela dit, il existe quelques études de simulation sur les effets potentiels d'une dépénalisation de la consommation des drogues illicites, notamment à l'initiative d'un groupe international de pression qui est assez actif à l'heure actuelle et qui s'appelle le Senlis Council.

**M. Claude DREUX**

*La MILDT se préoccupe-t-elle de l'information des jeunes femmes en âge de procréer sur les risques pour l'enfant des conduites à risque de la mère (0 tabac, 0 alcool, 0 cannabis...) ? L'Académie nationale de médecine a recommandé les consultations pré-conceptionnelles (jeunes de quatorze à seize ans) particulièrement dans les milieux défavorisés. Connaît-on le nombre de nouveau-nés atteints par ces comportements anormaux de la mère ?*

Dans son volet sanitaire, le Plan gouvernemental va préconiser un ensemble de mesures relatives à la santé de l'enfant à naître et de la mère en complément de ce qui est déjà prévu dans le cadre du Plan « addiction » 2008-2011 du Ministère de la Santé. Il faut reconnaître que le système actuel d'information, sur la prévalence des consommations de

substances psychoactives par les femmes enceintes et sur les conséquences péjoratives repérables chez les nouveau-nés des consommations pendant la grossesse, est éclaté et très incomplet. Seule la prévalence du syndrome d'alcoolisation fœtale est à peu près correctement estimée en France. Pour le reste, les éléments d'information sont très épars. La MILDT soutient, à l'heure actuelle, plusieurs recherches visant à améliorer le système d'information dans ce domaine. Par ailleurs, l'INSERM a récemment entrepris deux grandes études de cohorte sur de jeunes enfants qui devraient pouvoir être assez vite informatives sur certains aspects des risques liés à la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis des mères pendant leur grossesse.

**M. Bernard LAUNOIS**

*De combien de personnes disposez-vous pour appliquer ce plan important ? Vous n'avez pas parlé de la réduction de l'offre. Or la consommation de la cocaïne a doublé : apparemment il n'y a eu aucune réduction de l'offre.*

Je peux vous rassurer sur ce point : le projet de Plan gouvernemental contient tout un ensemble de préconisations relatives à la réduction de l'offre et à la lutte contre le trafic. Il faut mieux coordonner l'action des services en charge de l'application de la loi et orienter leurs efforts vers l'identification et la confiscation de l'argent provenant du trafic de drogue ? Au plan international nous prendrons des initiatives pour mieux mutualiser nos moyens de lutte sur ce qu'on appelle « les routes de la drogue »

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 275-280, séance du 19 février 2008

**DÉBAT D'ACTUALITÉ**

# Le rôle de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD)

MOTS-CLÉS : MÉDECINE DE L'ENVIRONNEMENT. PAYS EN DÉVELOPPEMENT. COMMUNICATION INTERDISCIPLINAIRE. COOPÉRATION INTERNATIONALE.

# *Role of the French Research Institute for Overseas Development (Institut de Recherche pour le Développement, IRD)*

KEY-WORDS (Index Medicus) : ENVIRONMENTAL MEDICINE. DEVELOPING COUNTRIES. INTERDISCIPLINARY COMMUNICATION. INTERNATIONAL COOPERATION.

Jean-François GIRARD*

**RÉSUMÉ**

*L'IRD est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle des ministères chargés de la Recherche et de la Coopération. Il remplit trois missions fondamentales : la recherche, l'expertise et la formation. Il conduit des programmes scientifiques, centrés sur les relations entre l'homme et son environnement dans les pays du Sud, dont l'objectif est de contribuer à leur développement durable. Son budget est de 218,9 millions d'euros. Son effectif comprend 2 235 agents, dont 830 chercheurs, 1 021 ingénieurs et techniciens et des personnels locaux. Quarante-deux pour cent de ses agents travaillent hors métropole, de nombreux techniciens sont originaires du Sud et ses programmes de recherche associent des chercheurs étrangers. Engagé dans de nombreux programmes scientifiques européens et internationaux, l'IRD s'appuie sur sa fonction d'agence pour mobiliser l'ensemble des organismes de recherche et les universités en faveur de la recherche pour le développement.*

**SUMMARY**

*IRD is a French public scientific and technological institution, jointly overseen by the Ministries of Research and Overseas Cooperation. It has three main vocations : research, evaluation and training. It meets these objectives by conducting scientific programs, cente-*

* Président de l'Institut de Recherche pour le Développement. 213, rue La Fayette, 75480 Paris cedex 10.

*Tirés-à-part* : Monsieur Jean-François GIRARD, même adresse.

*red around the relationship between humans and their environment in poor countries, in order to contribute to sustainable development. IRD has a budget of 218,9 millions euros. It employs 2 235 staff, including 830 researchers, 1 021 engineers and technicians, and local personnel. Forty-two percent of IRD staff are employed overseas, many technicians originate from poor countries, and IRD research programs involve researchers from many countries. IRD is engaged in several European and international scientific programs, and plays a coordinating role for research institutions and universities working towards third-world development.*

La croissance de l'aide publique au développement est un des objectifs des pays membres de l'Union européenne ainsi que de ceux réunis au sein du Comité de l'aide au développement (CAD) de l'OCDE. En France le niveau de cette aide a été de 0,45 % du produit intérieur brut en 2007 et devrait atteindre 0,7 % en 2012. À en juger par la lente évolution des pays les plus défavorisés, cette aide est largement insuffisante et son efficacité est objet de débats. Au cours des dernières années, les autorités en charge du développement à Paris, à Londres comme au sein de la Commission européenne ont décidé d'accorder une place plus importante à la recherche au service du développement.

## LA RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

Bien sûr, sur le plan international, la première difficulté est liée à la définition du développement qui pendant plusieurs décennies a caractérisé les enjeux d'un certain nombre de pays « les pays en développement ». Plus récemment, la mondialisation s'est accompagnée d'une vitesse de développement très variable d'un pays à l'autre, mais impose de constater que tous les pays depuis les moins favorisés jusqu'aux pays émergents comme le Brésil sont confrontés à des questions de développement et à un creusement des inégalités.

Dans le même temps, un certain nombre de questions dites globales dans la mesure où elles concernent le Nord comme le Sud, se sont imposées aux chercheurs et aux décideurs (changements climatiques, eau, énergie, biodiversité, migrations, maladies émergentes) et pèsent sur le contexte de la recherche au service du développement.

La recherche pour le développement ou mieux la recherche au service du développement est un domaine d'activité de la recherche finalisée, finalisée pour le développement. Elle s'appuie sur l'ensemble des champs disciplinaires. Si certains contestent la spécificité de cette recherche au service du développement, les conditions d'exercice de cette recherche, la mise en œuvre de ses conséquences et l'usage même qui est fait de la connaissance conduisent à reconnaître une spécificité à cette forme de recherche.

En tout état de cause, trois particularités caractérisent la recherche au service du développement :

— le partenariat avec le pays dans lequel elle se développe,
— la contribution déterminante à la formation des élites scientifiques locales,
— l'interdisciplinarité qui s'impose dès lors qu'il s'agit de développement des sociétés du Sud.

## L'INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

La France dispose de deux organismes spécialisés dans ce domaine : le CIRAD et l'IRD. Le premier est orienté vers la recherche agronomique et le second, l'Institut de Recherche pour le Développement, conduit des recherches centrées sur l'homme et son environnement dans les pays du Sud et dont l'objectif est de contribuer à leur développement durable. La santé mobilise le un sixième des forces de l'Institut.

L'IRD qui était anciennement l'ORSTOM jusqu'en 1998 est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle des ministères chargés de la Recherche et de la Coopération. Il remplit trois missions fondamentales : la recherche, l'expertise et la formation. Son budget est de 218,9 millions d'euros. Son effectif comprend 2 235 agents, dont 830 chercheurs, 1 021 ingénieurs et techniciens et des personnels locaux. 42 % de ses agents travaillent hors métropole, de nombreux techniciens sont originaires du Sud et ses programmes de recherche associent des chercheurs étrangers.

Engagé dans de nombreux programmes scientifiques européens et internationaux, l'IRD mène des recherches en Afrique, en Amérique latine, en Asie, dans l'Océan Indien et le Pacifique. Il dispose de trente et une implantations dont deux en France métropolitaine (Bondy, Montpellier), cinq dans les régions et collectivités d'Outre-Mer (La Réunion, Guyane, Martinique, Nouvelle-Calédonie, Polynésie française) et vingt-quatre dans les pays situés essentiellement dans la zone intertropicale.

Disposant d'un large éventail de disciplines dans les sciences de la terre, de la nature, de la santé et les sciences humaines, l'IRD resserre ses activités sur six priorités scientifiques définies par le contrat d'objectifs entre l'Etat et l'Institut pour la période 2006-2009 :

— Politiques publiques de lutte contre la pauvreté et pour le développement.
— Migrations internationales et développement.
— Maladies émergentes et infectieuses.
— Changement climatique et aléas naturels.
— Ressources en eau et accès à l'eau.
— Écosystèmes et ressources naturelles.

## ÉVOLUTION : L'AGENCE INTER-ÉTABLISSEMENTS DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

Même si l'évolution de l'IRD a été marquée au cours de la dernière décennie par une augmentation progressive de sa production scientifique qui devient comparable à celle des autres organismes et si son réseau d'implantation dans le monde s'est mieux structuré, cette institution ne saurait à elle seule répondre à l'ensemble des défis scientifiques posés par le développement. D'autres institutions comme les Instituts Pasteur et le CIRAD, mais aussi les universités et d'autres organismes comme l'INSERM et le CNRS contribuent à cette forme de recherche.

Mais afin d'obtenir plus de cohérence sur la scène internationale, l'IRD a été chargé de mettre en place une agence d'objectifs, de programmation et de moyens dans le domaine de la recherche au service du développement. C'est une agence inter-établissements associant à part égale des partenaires du Sud et des partenaires du Nord. Du côté français, les universités représentées par la Conférence des Présidents, le CNRS, l'INSERM, l'Institut Pasteur, le CIRAD et l'IRD ont participé à la fondation de cette agence.

Au terme de sa première année de fonctionnement, l'Agence qui n'était pas dotée financièrement a pu lancer quatre programmes et collecter plus de dix-huit millions d'euros. Son ouverture européenne est envisagée à très court terme.

Ainsi la France, dans le domaine de la recherche, s'est dotée d'un dispositif au service du développement international à la mesure des enjeux de solidarité, de sécurité et d'influence.

## DISCUSSION

**M. Maurice TUBIANA**

*Les priorités de l'IRD me paraissent très bien établies mais j'ai été étonné de ne pas trouver parmi elles les maladies dont les insectes sont le vecteur qui ont cependant un poids très lourd et de morbidité et de mortalité (paludisme, dengue, maladie du sommeil, chikungunya, etc.). Or elles peuvent être combattues avec efficacité en utilisant judicieusement les insecticides, ce qui n'est pas le cas, à cause notamment d'une mauvaise image des insecticides (laquelle n'est pas justifiée).*

Bien au contraire, les maladies à vecteur, dont certaines sont émergentes comme le chikungunya que vous avez cité, font partie des priorités de l'IRD, d'une part car elles posent de redoutables problèmes en particulier dans la zone intertropicale, d'autre part l'Institut a en son sein plusieurs laboratoires de très grande qualité qui s'investissent aussi dans la formation, tant il est vrai que l'entomologie médicale est une discipline qui a besoin d'être renforcée.

**M. Léon LE MINOR**

*Quels sont les rapports entre l'IRD et les instituts Pasteur hors métropole ?*

Dans de nombreux pays, une représentation de l'IRD et un Institut Pasteur coexistent. Lorsque l'IRD développe des programmes dans le domaine de la santé comme au Sénégal, cela se fait bien sûr avec l'Institut Pasteur. Parfois aussi, l'IRD apporte des compétences complémentaires à celles de l'Institut Pasteur. C'est le cas pour les conditions d'émergence des maladies lorsqu'il s'agit d'étudier le climat, la biodiversité ou encore la pression anthropique.

**M. Claude JAFFIOL**

*Quelle priorité donne l'IRD à la prévention et à la lutte contre le diabète dans les pays en voie de développement ? Avez-vous une politique de décentralisation de la recherche dans les pays en voie de développement ?*

La première question permet de souligner la nécessité pour un organisme comme l'IRD de lancer des recherches sur ce qu'on appelle les maladies non transmissibles, dans le domaine de la nutrition et du cancer, car il est facile de prédire que ces pays vont être à court terme confrontés à la fois aux maladies infectieuses loin d'être éradiquées et aux maladies de la civilisation. Quant à la politique de décentralisation, c'est un des axes majeurs de l'IRD puisque près de la moitié de nos chercheurs, ingénieurs et techniciens sont affectés hors de France pour des périodes allant de deux à quatre ans. C'est un dispositif original qui permet un partenariat efficace avec nos interlocuteurs du Sud et de contribuer par la formation au renforcement des capacités scientifiques de ces pays.

**M. Jean DUBOUSSET**

*Quels résultats pratiques ont été obtenus à ce jour par l'IRD ?*

Il est difficile de résumer en quelques phrases le produit de plus de soixante ans de recherches. Je pourrai égrainer quelques exemples comme les moustiquaires imprégnées, le contrôle de la transmission VIH mère/enfant en Thaïlande, la compréhension par l'épidémiologie moléculaire de l'épidémie du sida en Afrique... pour ne citer que quelques exemples dans le domaine de la santé. De plus, l'IRD publie trois fiches scientifiques par mois permettant à la grande presse de reprendre nos résultats. Enfin, en terme de bibliométrie, l'IRD se situe au même rang que les meilleurs (CNRS, INSERM).

**M. Pierre DELAVEAU**

*L'ORSTOM avait abondamment prouvé à des laboratoires de recherche des matières premières végétales (parties de plantes) en vue de mettre en évidence des propriétés pharmacologiques et d'isoler les constituants actifs. L'IRD poursuit-il cette œuvre d'exploration avec des contrats pour intéresser les pays producteurs ?*

Les recherches sur les substances naturelles restent pleinement d'actualité à l'IRD. Peut-être est-ce ici l'occasion d'exprimer le souhait que les pouvoirs publics, au-delà de

l'IRD, structurent ce domaine de recherche qui implique plusieurs organismes, plusieurs disciplines, des partenariats avec les entreprises, et qui s'appuient sur la richesse de la biodiversité constatée sur les trois continents en développement.

**M. Marc GENTILINI**

*Je souhaiterais que vous nous précisiez bien que les 0,47 % du PIB, consacrés à l'aide publique au développement, représente l'aide totale et que la part de la santé, dans celle-ci, reste modeste. Encore est-elle partagée entre l'aide multilatérale au détriment de l'aide bilatérale très insuffisante.*

Il est exact qu'en France la part de la recherche en santé est modeste en comparaison avec les Etats-Unis. Sur le plan international, les financements multilatéraux en reçoivent la majeure partie.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 281-287, séance du 26 février 2008

## Débat d'actualité

# L'Institut Pasteur renforce sa mobilisation contre les maladies émergentes

Mots-clés : Maladies transmissibles émergentes. Recherche en santé publique. Études épidémiologiques. Moyens communication et information. Coopération internationale.

# *The Pasteur Institute is mobilized against emerging diseases*

Key-words (Index medicus) : Communicable diseases. Health services research. Epidemiologic studies. Communications media. International cooperation.

Alice DAUTRY *

**RÉSUMÉ**

*A l'aube de ses 120 ans, l'Institut Pasteur renforce ses compétences pour faire face aux défis d'aujourd'hui, notamment l'émergence ou la réémergence de nouvelles maladies ( chikungunya, grippe aviaire... ) et la lutte contre des maladies infectieuses majeures, comme le sida, le paludisme.*

**SUMMARY**

*The Pasteur Institute, founded nearly 120 year ago, is again mobilizing to control emerging and re-emerging infectious diseases ( chikungunhya, avia 'flu, etc.) and also to fight major ''classical'' infections like AIDS and malaria.*

La lutte contre les maladies infectieuses a fait l'objet de progrès considérables au cours du XX$^{e}$ siècle (amélioration des conditions d'hygiène, vaccins et antibiotiques). Dans ces avancées spectaculaires, l'Institut Pasteur a eu un rôle déterminant, avec notamment la découverte de nombreux agents infectieux bactériens et viraux et le développement de la vaccination.

Aujourd'hui, plus de la moitié des quelques cent-trente laboratoires de recherche se consacrent à la recherche sur ces maladies, des plus répandues (sida, tuberculose, paludisme) aux maladies émergentes ou réemergentes (chikungunya, grippe aviaire, fièvre du Nil occidental...), en passant par les cancers d'origine infectieuse (cancers du foie, de l'estomac ou cancers du col de l'utérus, par exemple) et les maladies dites « négligées » (ulcère de Buruli, maladie de Chagas, leishmanioses...).

* Directrice générale de l'Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris

Les recherches, associées aux préoccupations de santé publique, ont pour objectif de décrypter le fonctionnement intime des micro-organismes et des infections qu'ils provoquent, de comprendre comment ils interagissent avec leur hôte et de développer de nouveaux diagnostics, des traitements et des vaccins.

La lutte contre les maladies infectieuses passe aussi par la veille épidémiologique, le développement des réseaux d'information et d'alerte. C'est la mission de plusieurs laboratoires experts. L'Institut Pasteur en France abrite en effet vingt centres nationaux de Référence désignés par le Ministère de la Santé, et huit centres collaborateurs de l'Organisation Mondiale de la Santé. A l'étranger, de nombreux laboratoires du Réseau international des Instituts Pasteur jouent également ce rôle et ce Réseau, implanté sur les cinq continents, joue un rôle majeur dans la veille à l'échelle globale.

L'émergence ou la réémergence n'est pas une nouveauté pour l'humanité. On peut citer l'exemple de la variole ou de la rougeole qui ont décimé les indiens d'Amérique après l'arrivée des européens au XVI$^{e}$ siècle. Plus récemment, le sida qui était une maladie émergente dans les années 1980 est devenu un fléau mondial qui affecte tout particulièrement les populations et les pays les plus démunis et sur lequel l'Institut Pasteur est toujours très mobilisé.

Aujourd'hui, des maladies que l'on croyait disparues réapparaissent, de nouvelles émergent. Des bactéries résistent aux antibiotiques, des parasites à certains médicaments. Ces dernières années ont connu une recrudescence de ces phénomènes, et toutes les conditions existent aujourd'hui pour que nous ayons à faire face très régulièrement à ces émergences.

Des avancées récentes illustrent la mobilisation de l'Institut Pasteur contre ces maladies. Dans cette courte présentation, j'illustrerai mon propos par deux exemples.

**Des équipes pluridisciplinaires contre le virus chikungunya**

Dès le début de l'épidémie de chikungunya dans l'océan Indien, en 2005, le centre national de Référence des Arbovirus de l'Institut Pasteur a été mobilisé : il a notamment confirmé l'implication du virus dans l'épidémie à La Réunion, aux Seychelles et à Madagascar, en collaboration avec l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées. Il a aussi réalisé un diagnostic sérologique de première ligne sur plus de deux mille prélèvements. Ses techniques de diagnostic ont été transférées aux laboratoires privés et hospitaliers, tandis qu'il était chargé de l'investigation des cas graves et des femmes enceintes.

Début 2006, devant la flambée exceptionnelle de l'épidémie, une douzaine d'équipes de l'Institut Pasteur s'est mobilisée pour lancer des recherches sur les différents aspects de l'infection : mise au point d'outils de diagnostic, séquençage et caractérisation de souches isolées dans l'Océan Indien, recherche des facteurs de leur virulence, étude de la pathogénie de l'infection chez l'homme, identification des

cellules humaines cibles de l'infection, développement de vaccins et étude de la compétence vectorielle du moustique *Aedes albopictus*...

L'origine et l'évolution du virus chikungunya dans l'Océan Indien ont ainsi été retracées grâce au séquençage du génome de six souches virales isolées chez des malades de La Réunion et des Seychelles, ainsi qu'au séquençage partiel du gène codant une protéine du virus chez cent vingt-sept patients de La Réunion et des îles voisines (Madagascar, Seychelles, île Maurice, Mayotte).

L'ensemble des recherches s'est appuyée sur la collecte dans l'île de La Réunion de larves de moustiques pour les élever dans un laboratoire sécurisé, le renforcement des compétences en virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar et le développement des collaborations avec les cliniciens de l'Hôpital Sud de La Réunion à Saint-Pierre. Depuis deux ans les résultats suivants ont été obtenus et de nombreuses pistes de recherche sont ouvertes.

*Investigations dans l'Océan Indien et en France*

Ainsi, concernant le virus, les équipes de l'Institut Pasteur ont montré qu'une mutation du virus chikungunya pourrait en partie expliquer l'explosion épidémique du début 2006 dans l'Océan Indien.

Concernant le moustique, les résultats suggèrent la possibilité d'une transmission verticale du virus de la femelle du moustique infectée à sa descendance. La capacité des moustiques présents dans le sud de la France à transmettre le virus a également été évaluée.

*Des cellules cibles du virus*

D'autre part, les cellules cibles du virus ont été identifiées pour la première fois. Ces travaux devraient permettre de tester des médicaments en culture cellulaire, en vue de sélectionner ceux qui inhibent l'infection des cellules cibles.

*Le premier modèle animal*

Le premier modèle murin de l'infection au virus chikungunya, capable de mimer les formes bénignes et les formes graves de la maladie a été développé. Ceci permet de déterminer quels tissus et cellules étaient touchés par le virus dans chacun de ces deux cas. Le développement d'un tel modèle animal constitue une avancée importante, non seulement au plan physiopathologique, mais aussi parce qu'il permettra de tester de futurs vaccins et traitements contre la maladie.

**Une autre maladie émergente, la dengue**

Les virus responsables de la dengue sont transmis à l'homme par le moustique *Aedes*. Au cours des trente dernières années, cette maladie s'est répandue à de très nombreuses régions du globe. Aujourd'hui, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, soixante à cent millions de personnes sont infectées chaque année dans le monde. La forme grave de la maladie, la dengue hémorragique, est en recrudescence

dans plusieurs régions intertropicales. Elle est responsable de plus de vingt mille morts annuelles, particulièrement chez les enfants de moins de quinze ans.

La dengue est une maladie très étudiée à l'Institut Pasteur, plusieurs équipes y développant des thématiques complémentaires et pluridisciplinaires dans les domaines de la recherche fondamentale comme appliquée (diagnostic, thérapies, vaccinologie).

Ainsi, ces équipes viennent de mettre au point et de démontrer la validité d'un nouveau candidat-vaccin pédiatrique contre la dengue. Leurs travaux livrent des résultats prometteurs pour la lutte contre cette maladie et contre laquelle il n'existe toujours aucun traitement spécifique.

En complément, le centre national des Arbovirus, également centre collaborateur de l'OMS est notamment chargé de la surveillance des cas de dengue importés en France métropolitaine.

Des études sont également menées au sein des Instituts Pasteur du Réseau international qui présentent l'avantage majeur de constituer une structure solidement implantée et reconnue en proximité des zones et populations exposées au virus.

Également à l'international, et pour mobiliser plus largement les équipes impliquées dans le monde, l'Institut Pasteur est aussi l'institution coordonnatrice du programme international DENFRAME qui est financé par l'Union Européenne depuis fin 2005. Ses objectifs sont de proposer de nouveaux outils de diagnostic précoce de la dengue, une meilleure compréhension des mécanismes de défense de l'hôte contre le virus et la recherche de molécules anti-virales en partenariat avec treize institutions, centres de recherche et universités en Asie du Sud Est, en Europe et en Amérique Latine.

**Comprendre et traiter les maladies neurologiques du vieillissement**

Le vieillissement considérable de notre population est lui aussi une source de déficits et de maladies que l'on peut considérer en émergence tant leur nombre est en forte croissance. Parmi eux, les atteintes neurodégénératives du système nerveux et celles des organes sensoriels occupent une place majeure. Ainsi, les projections indiquent qu'en 2020, en France, environ un million trois cent mille personnes âgées seront atteintes de maladie d'Alzheimer et six millions de surdité.

L'Institut Pasteur a engagé depuis plusieurs années des recherches pour comprendre et traiter ces atteintes du système nerveux. En s'appuyant sur l'expertise acquise des maladies neurologiques et psychiatriques, principalement héréditaires, du sujet jeune (maladie neurodégénérative de l'enfant — autisme — surdité — addiction au tabac et autres drogues) plusieurs équipes de l'Institut Pasteur ont établi une maîtrise technologique et conceptuelle qu'elles mettent aujourd'hui en œuvre pour la compréhension des maladies liées au vieillissement.

De surcroît, des approches thérapeutiques dédiées sont développées, qui couvrent :

— la thérapie génique (essai clinique pour la maladie neurodégénérative du sujet jeune)
— la thérapie cellulaire avec reprogrammation des cellules neurales progénitrices présentes dans le cerveau, qui seront guidées vers les sites lésionnels.

Pour répondre encore mieux à ces défis, l'Institut Pasteur crée un nouveau centre de recherche sur son campus parisien qui développera des approches innovantes et pluridisciplinaires.

L'un des objectifs essentiel est d'appréhender la complexité des interactions entre les agents pathogènes, leurs vecteurs et l'homme. L'approche de cette complexité est de plus en plus accessible, grâce au développement de nouvelles technologies de pointe. Il s'agit notamment de l'imagerie cellulaire et moléculaire, de la biologie structurale et de la biophysique, ou encore de la génomique et protéomique intégratives.

La maîtrise de ces technologies nécessite la constitution d'équipes pluridisciplinaires associant spécialistes de la biologie cellulaire, moléculaire et structurale pour mettre en œuvre des approches expérimentales et « in silico » (modélisation et bio-informatique) permettant d'acquérir et d'interpréter des volumes considérables de données.

L'objectif est d'accroître la compréhension des mécanismes fondamentaux pour aboutir à la mise au point de nouvelles méthodes de diagnostic et préventives ainsi que des approches thérapeutiques innovantes pour lutter efficacement contre les maladies infectieuses.

Les domaines d'application concernent en premier lieu les nouvelles émergences de maladies infectieuses mais également les résistances aux agents anti-infectieux ou des cancers d'origine infectieuse.

Ce nouveau centre sera constitué :

— d'équipes de recherche pluridisciplinaires associant science expérimentale et modélisation, bio-informatique et calcul scientifique.
— de plates-formes technologiques de soutien en interface avec les équipes, notamment en imagerie statique et dynamique, en biologie structurale et biophysique.
— un plateau technique de laboratoires spécialisés pour étudier et observer les interactions entre les agents pathogènes et leurs hôtes.

Ce nouveau centre de recherche qui devrait être ouvert en 2011 pourra accueillir environ quatre cents scientifiques, ingénieurs et techniciens. Il a été conçu pour favoriser l'interdisciplinarité et les découvertes à la frontière des différentes thématiques et faciliter la mobilisation et la réactivité vis-à-vis des maladies émergentes et réemergentes auxquelles nous aurons à faire face.

**BIBLIOGRAPHIE**

[1] Brandler S., Lucas-Hourani M., Moris A., Frenkiel M.-P., Combredet C., Février M., Bedouelle H., Schwartz O., Desprès P., Tangy F. — Pediatric Measles Vaccine Expressing a Dengue Antigen Induces Durable Serotype-specific Neutralizing Antibodies to Dengue Virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2007, *1(3),* e96.

[2] Schuffenecker I., Iteman I., Michault A., Murri S., Frangeul. L. *et al.* — Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.,* 2006, *3(7),* e263.

[3] Sourisseau M., Schilte C., Casartelli N., Trouillet C., Guivel-Benhassine F. *et al.* — Characterization of reemerging Chikungunya virus. *PloS Pathogens*, 2007, *3(6),* e89.

[4] Ozden S., Huere M., Rivière J-P., Coffey LL., Afonso P.V. *et al* — Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PloS One*, 2007, *2(6),* e527.

[5] Vazeille M., Moutailler S., Coudrier D., Rousseaux C., Khun H. *et al.* — Two Chikungunya isolates from the Outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, Aedes albopictus. *PloS One*, 2007, *2(11)*, e1168.

[6] Couderc T., Chrétien F., Schilte C., Disson O., Brigitte M. *et al.* — A mouse model for chikungunya infection : Young age and inefficient type-1 interferon signaling are risk factors for severe disease and connective tissue fibroblasts are the principal target cells of Chikungunya virus. *PLoS Pathog,* 2008, *4(2),* e29.

## DISCUSSION

**M. Pierre DELAVEAU**

*Quel est le fonctionnement financier de l'Institut Pasteur ?*

L'Institut Pasteur est une fondation privée reconnue d'utilité publique. Le budget est constitué de subventions publiques (environ 27 % du budget), de mécénat et de revenus du patrimoine (30 %), de contrats de recherche (environ 16 %) et de redevances industrielles et autres ressources propres (27 %).

**M. Gérard MILHAUD**

*Quelles sont actuellement les relations industrielles de l'Institut Pasteur ? Quelle est leur contribution à votre budget ?*

Les relations industrielles sont nombreuses aussi bien avec les grandes entreprises internationales qu'au travers des « start up » créées avec une implication forte de chercheurs de l'Institut Pasteur. L'Institut Pasteur vient d'être labellisé Institut Carnot pour les thématiques concernant l'infectieux, ce qui devrait encore enrichir ces relations. Les relations industrielles contribuent pour environ 20 % du budget.

**M. André-Laurent PARODI**

*Un laboratoire de microbiologie vétérinaire a existé à l'Institut Pasteur à Paris. Il a disparu. Alors que 80 % des maladies infectieuses de l'homme, nouvellement apparues, sont d'origine animale, on peut s'interroger sur le bien-fondé de cette disparition. Peut-être faut-il y voir le caractère interspécifique de la recherche et de la lutte contre les maladies infectieuses ?*

Clairement, l'animal constitue un réservoir de maladies infectieuses dans le domaine des maladies émergentes en particulier et nous collaborons avec les spécialistes des maladies infectieuses chez l'animal. Nous avons récemment mis en place des projets communs avec l'INRA sur ces thématiques et renforçons également nos relations avec l'école vétérinaire d'Alfort. Nous avons également plusieurs collaborations en cours avec les spécialistes des maladies infectieuses animales.

**M. Jean-Luc de GENNES**

*Quelle est votre action sur la résistance aux antibiotiques ? Et quels sont les résultats ?*

Nous conduisons à la fois des activités de recherche et de surveillance sur ce sujet très important, aussi bien à l'Institut Pasteur que dans les instituts du réseau international. Plusieurs unités travaillent sur la résistance aux antibiotiques, comme celle dirigée par Patrice Courvalin.

**M. Marc GENTILINI**

*La création d'un Institut Pasteur au Laos, à Vientiane, a été décidée par l'Institut Pasteur mais son financement n'est pas assuré et l'on dit que les Etats-Unis freineraient ce projet par le biais des bailleurs de fonds internationaux auprès desquels vous cherchez un complément. Qu'en est-il ?*

Une partie des financements a déjà été obtenue, nous permettant de démarrer ce projet. Nous cherchons encore des moyens auprès des bailleurs de fonds internationaux pour consolider ce projet. Je n'ai pas d'information allant dans le sens d'un frein par l'un ou l'autre. Le Laos est un pays en plein développement dans une région dont l'environnement évolue vite et ce nouvel Institut devrait avoir un rôle important de surveillance et de recherche sur les infections émergentes dans cette région du monde.

**M. Jean CIVATTE**

*Parmi les dons reçus par l'Institut Pasteur, y en a-t-il qui ne soient pas assortis de l'obligation de les consacrer à la recherche médicale, ce qui leur permet d'être utilisés dans un but de fonctionnement ou de travaux ?*

Vous le savez, une institution comme la nôtre a besoin de se moderniser constamment. Nous mettons par exemple beaucoup de moyens dans les plates-formes technologiques partagées sur le campus. Les dons sont une source précieuse nous permettant une grande réactivité face à des approches ou des thématiques qui évoluent très vite. La règle essentielle que nous suivons toujours est de respecter la volonté des donateurs. Lorsqu'un donateur émet un souhait sur l'utilisation des fonds, nous suivons précisément ses vœux.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 289-302, séance du 5 février 2008

## Conférence invitée

# VEGF, anti-VEGF et pathologies

Mots-clés : Néovascularisation pathogène. Facteurs de croissance endothéliale. Tumeurs. Dégénérescence maculaire. Rétinopathie diabétique.

# *VEGF, anti-VEGF and diseases*

Key-words (Index Medicus) : Neovascularization. Vascular endothelial growth factors. Neoplasms. Macular degeneration. Diabetic retinopathy.

Pierre CORVOL *

**RÉSUMÉ**

*L'angiogenèse est un domaine en plein développement. En quelques années seulement, plusieurs des principaux déterminants responsables de la genèse des vaisseaux, de leur croissance et de leur différenciation en artère, veine ou vaisseaux lymphatiques ont été identifiés. Le rôle de l'angiogenèse dans la croissance tumorale, dans la rétinopathie proliférative et dans certaines maladies inflammatoires a été établi par des stratégies inhibant le développement des vaisseaux. À l'inverse, promouvoir la croissance des capillaires dans les territoires ischémiques semble être une stratégie prometteuse bien qu'un long chemin reste encore à parcourir. La création de vaisseaux a pour but d'apporter aux tissus et aux cellules l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur fonctionnement. L'hypoxie est le facteur déterminant de l'angiogenèse. Au cours de la vie adulte, le réseau vasculaire est stable et les processus d'angiogenèse sont généralement éteints. L'endothélium qui borde la lumière des vaisseaux sanguins est quiescent. Lors de certaines circonstances pathologiques, une angiogenèse active se met en jeu. Cette néoangiogenèse fait intervenir les mêmes mécanismes moléculaires que ceux mis en jeu lors de l'angiogenèse embryonnaire. Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) joue un rôle essentiel lors de la vasculogenèse — la toute première étape de la formation des vaisseaux — et de l'angiogenèse normale et pathologique. L'inhibition du VEGF en pathologie tumorale et oculaire est une voie thérapeutique prometteuse.*

**SUMMARY**

*Angiogenesis is a rapidly growing research field. Most of the important vascular growth factors have been identified in the space of a few years, as well as factors responsible for the*

* Médecine vasculaire, Hôpital européen Georges Pompidou, 24, rue Leblanc, 75015 Paris. Inserm U36/U833, Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris.

*Tirés-à-part* : Professeur Pierre Corvol, même adresse

*differentiation of arteries, veins and lymphatic vessels. The role of angiogenesis in tumor growth, exsudative retinopathies and some inflammatory diseases has been established in animal models and in the clinical setting. Angiogenesis is necessary for oxygen and nutrient delivery to tissues. Hypoxia is a major determinant of angiogenesis. During adult life the vascular network is remarkably stable and there is no active angiogenesis. The endothelium is quiescent, except in some physiological circumstances such as the female reproductive cycle and muscular exercise. The same molecular and cellular mechanisms as those that occur during embryonic angiogenesis are involved in physiological and pathological neoangiogenesis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a major role, and VEGF inhibition is a promising therapeutic approach to some tumoral and ocular diseases.*

## L'ANGIOGENÈSE PHYSIOLOGIQUE

### Vasculogenèse et angiogenèse embryonnaire

Le développement d'un plexus capillaire primitif, la vasculogenèse, se fait à partir des angioblastes qui se différencient *in situ* à partir de cellules mésodermiques et qui migrent pour former les tubes capillaires primitifs [voir revue générale dans [1]. L'existence d'hémangioblastes, cellules possédant une double potentialité, de cellules hématopoïétiques souches et de cellules endothéliales, semble bien établie chez l'embryon et même chez l'adulte où circulent de telles cellules progénitrices. L'angiogenèse intervient à un stade plus tardif et comporte plusieurs phases : les cellules endothéliales se libèrent de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, migrent, prolifèrent, se différencient et se stabilisent (remodelage), créant ainsi de nouveaux vaisseaux par bourgeonnement à partir du vaisseau parental. Les cellules péri-endothéliales (péricytes au niveau des capillaires et cellules musculaires lisses au niveau des artérioles et des veinules) s'organisent pour former le vaisseau définitif.

### Angiogenèse physiologique chez l'adulte

Au cours de la vie adulte, le réseau vasculaire est stable et les processus d'angiogenèse sont généralement éteints. L'endothélium qui borde la lumière des vaisseaux sanguins est quiescent et l'on estime à 0,01 % la proportion de cellules endothéliales de l'organisme se divisant. Seules quelques conditions particulières provoquent la réactivation des phénomènes permettant une néovascularisation. Ainsi, lors de l'exercice physique prolongé, l'augmentation de la consommation d'oxygène au niveau du muscle squelettique provoque une hypoxie locale qui est compensée par la formation de capillaires, permettant ainsi de rétablir l'oxygénation correcte du muscle.

Une néoangiogenèse intense est également observée à la suite d'une blessure et le bourgeonnement des anses capillaires à partir des tissus sains avoisinant participe activement à la réparation tissulaire. Les organes du système reproductif féminin

(ovaire, utérus et placenta) font partie des rares tissus adultes présentant une croissance et une régression périodique et rapide. Ces phénomènes s'accompagnent de changement équivalent du flux sanguin et ces tissus sont donc le siège d'une angiogenèse particulièrement dynamique. La croissance et la maturation du corps jaune s'accompagnent d'une invasion vasculaire intense. La néovascularisation de l'endomètre prépare l'implantation de l'embryon et permettra, après formation du placenta, les échanges physiologiques entre le système maternel et le système fœtal. Tout au long de la gestation, le placenta présentera ensuite lui-même une angiogenèse importante permettant de satisfaire les demandes métaboliques croissantes du fœtus en développement.

Au cours de ces dernières années, la fonction de plusieurs gènes impliqués dans les phénomènes de vasculogenèse et d'angiogenèse, aussi bien embryonnaire qu'adulte, a été élucidée. Le plus important d'entre eux est le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) qui est impliqué dans l'angiogenèse physiologique et pathologique et dont on peut bloquer l'action par différentes stratégies qui ont montré leur efficacité dans le traitement du cancer et de certaines pathologies oculaires.

## LE SYSTÈME DU VEGF

### VEGF et isoformes du VEGF

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est le prototype du facteur de croissance vasculaire [voir revue générale dans [2]. Isolé à partir de milieux conditionnés de cultures de cellules endothéliales, il provoque, *in vitro*, une migration et une prolifération des cellules endothéliales. Il induit l'expression de protéases comme la collagénase et les activateurs du plasminogène (tPA et uPA) qui permettent la dégradation de la matrice extracellulaire. Cette activité est auto-limitée par l'induction par le VEGF de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Le VEGF augmente la perméabilité capillaire (il a d'abord été identifié comme un facteur de perméabilité vasculaire) et favorise la formation de structures capillaires en trois dimensions en culture cellulaire. *In vivo*, il est capable d'entraîner la formation de néovaisseaux.

Il existe différents types de VEGF. Le premier étudié et le plus important est le VEGF-A ou VEGF. Le VEGF existe sous plusieurs isoformes issues de la transcription alternative d'un gène unique qui aboutit à la formation de quatre protéines de poids moléculaire de 121, 165, 189 et 206 kDa chez l'homme. Les formes les plus fréquemment rencontrées sont les VEGF 121, 165 et 189. Toutes contiennent une séquence signal qui permet la sécrétion de VEGF. Le VEGF 121 est une protéine acide, soluble, diffusible et qui ne se lie pas à l'héparine. Les VEGF 165 et 189 sont des molécules basiques, du fait de la transcription d'un exon codant pour des résidus lysine et arginine. Le VEGF 165 est secrété et se lie à la surface des cellules endothéliales et à la membrane extracellulaire. Les VEGF 189 et 206 sont séquestrés

dans la matrice extracellulaire dont ils sont libérés par l'héparine ou les héparinases. La libération de ce VEGF latent, potentiellement actif, se fait grâce au clivage protéolytique post-traductionnel déclenché par le VEGF lui-même, *via* l'augmentation du tPA et de l'uPA.

D'autres facteurs, relativement proches de la structure du VEGF, ont été isolés : les VEGF-B (167 et 186 kDa), C et D. Le Placental Growth Factor (PlGF) est, lui aussi, apparenté au VEGF. Les VEFF C et D sont impliqués dans la lymphangiogenèse.

**Récepteurs et co-récepteurs du VEGF**

Il existe deux récepteurs du VEGF, VEGF-R1 (Flt-1) et VEGF-R2 (Flk-1/KDR). Il s'agit de récepteurs à activité tyrosine kinase dont la partie extracellulaire, qui lie le VEGF, comporte sept domaines de type immunoglobuline [3]. Comme dans le cas des autres facteurs de croissance, ces récepteurs à tyrosine-kinase sont dimérisés par des ponts disulfures. Le VEGF se lie à ses récepteurs sous la forme d'un homodimère. Par ailleurs, le récepteur VEGF-R1 lie également le PlGF et le récepteur VEGF-R2, le VEGF-C. Un troisième récepteur a été isolé récemment, VEGF-R3 (Flt-4), qui lie en particulier le VEGF-C. Le système VEGF-R3/VEGF-C joue un rôle important dans l'élaboration des vaisseaux lymphatiques.

Un co-récepteur inattendu du VEGF a été découvert, la neuropiline-1. La neuropiline-1 est une protéine impliquée dans les interactions cellulaires et/ou moléculaires. Elle lie la sémaphorine-3, protéine intervenant dans le guidage des axones neuronaux lors du développement et qui agirait par chemo-répulsion. La co-expression de la neuropiline-1 et du récepteur VEGF-R2 augmente l'activité chimiotactique du VEGF 165.

Il existe une forme soluble du récepteur R1 du VEGF (sFlt-1) dépourvue du septième domaine de type immunoglobuline, de la région transmembranaire et de la région cytosolique. Ce récepteur soluble lie le VEGF avec une affinité équivalente à celle du récepteur R1, inhibe *in vivo* et *in vitro* l'activité du VEGF et se comporte comme un inhibiteur du VEGF au niveau extracellulaire. Présent dans le plasma humain, où il est produit par le trophoblaste villeux et extra-villeux, sFlt-1 est relargué dans la circulation maternelle et jouerait un rôle dans le contrôle de la balance angiogenèse/antiangiogenèse dans la décidua. Son rôle dans l'angiogenèse placentaire irait en croissant au cours de la gestation, comme semble le montrer son expression accrue au fur et à mesure de la grossesse.

**Le système VEGF lors de l'angiogenèse embryonnaire**

L'inactivation des gènes du VEGF et de ses récepteurs R1 et R2 chez la souris par recombinaison homologue entraîne une létalité embryonnaire et des anomalies majeures du développement vasculaire. L'inactivation du gène du VEGF est létale à 10,5 jours de vie embryonnaire, même à l'état hétérozygote, et provoque un retard de

la différenciation endothéliale, une diminution du bourgeonnement capillaire, un assemblage anormal des vaisseaux avec quasi-absence de vaisseaux de taille moyenne et un élargissement de vaisseaux de petit calibre.

L'inactivation du récepteur VEGF-R2 empêche la formation de cellules endothéliales et entraîne l'absence d'hématopoïèse primitive et définitive dans le sac vitellin, ce qui est un argument en faveur d'une origine cellulaire commune aux cellules endothéliales et sanguines

L'inactivation du VEGF-R1 provoque aussi une létalité à 8,5 jours et une anomalie de la formation des vaisseaux. Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent un rôle prédominant du domaine extracellulaire du récepteur VEGF-R1 qui pourrait agir comme un récepteur de clairance, au moins dans la régulation de l'angiogenèse embryonnaire.

### Rôle post-natal du VEGF

Le rôle du VEGF dans l'angiogenèse post-natale a été étudié par inactivation génique ciblée, par administration d'anticorps bloquant ou d'inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du récepteur. Le VEGF joue un rôle dans l'angiogenèse cardiaque post-natale, l'angiogenèse du corps jaune ovarien et l'angiogenèse osseuse. Il exerce aussi exerce un effet tonique sur la fonction endothéliale.

Le VEGF possède une action neurotrophique et aurait un effet sur la survie des cellules gliales. L'un des effets les plus spectaculaire de la baisse de production du VEGF par mutation sélective d'une élément régulant son expression est l'apparition d'un syndrome neurologique chez la souris rappelant la sclérose latérale amyotrophique. Il est vraisemblable que l'hypoperfusion des cellules de la corne antérieure de la moëlle, en réponse à la baisse du VEGF, aboutit à une souffrance traduite par un déficit moteur [4].

## RÉGULATION PAR L'HYPOXIE DE L'ANGIOGENÈSE

L'hypoxie joue un rôle déterminant dans l'initiation des processus de vasculogenèse et d'angiogenèse. On peut même penser que, téléologiquement, elle est en grande partie le *primum movens* du développement des conduits (vaisseaux, trachée) apportant l'oxygène à tous les tissus de l'organisme. L'hypoxie entraîne une série de réponses systémiques et locales : accélération du débit cardiaque, vasodilatation, hyperventilation et production accrue d'érythrocytes grâce à la synthèse d'érythropoïétine.

Sur le plan cellulaire, l'hypoxie fait basculer la phosphorylation oxydative aérobique en un métabolisme anaérobique avec expression sélective de gènes de la glycolyse, de la gluconéogenèse et du transport du glucose. Une grande partie de ces réponses cellulaires sont coordonnées par un facteur transcriptionnel inductible par

l'hypoxie, Hypoxia Inducible Factor-1 alpha (HIF1α). HIF1α contrôle à son tour la transcription de gènes comme l'érythropoïétine, le VEGF et différents gènes de la glycolyse. Il agit en s'hétérodimérisant avec un autre facteur transcriptionnel ubiquitaire, HIF1β (encore appelé ARNT). HIF1α est exprimé de façon ubiquitaire et est induit lors de l'hypoxie par un mécanisme post-traductionnel. La partie C-terminale de la protéine comporte en effet un domaine sensible à l'oxygène qui, dans des conditions de normoxie, est hydroxylée par une prolyl-hydroxylase puis rapidement ubiquitinylée et dégradée dans le protéasome. Cette dégradation rapide est médiée par le facteur Von Hippel Lindau (VHL) qui lie HIF1α et induit son ubiquitination [5]. Lorsqu'il existe une hypoxie, HIF1α est protégé de la dégradation, migre dans le noyau, et s'hétérodimérise avec HIF1β pour induire ensuite l'expression de ses gènes cibles.

## ANGIOGENÈSE PATHOLOGIQUE ET VEGF

### Cancer et VEGF

Pour se développer, les tumeurs cancéreuses consomment de l'oxygène et des nutriments apportés par les vaisseaux. Leur croissance ne peut se concevoir sans le développement d'une vascularisation appropriée, qu'il s'agisse de détournement de vaisseaux pré-existants ou de la formation *de novo* de vaisseaux tumoraux. De là est née l'hypothèse qu'en détruisant les vaisseaux irriguant la tumeur, on pourrait stopper la croissance des cellules cancéreuses et, à tout le moins, stabiliser la tumeur, hypothèse énoncée par J. Folkman dés 1971 [6].

La découverte du VEGF a joué un rôle déterminant dans la validation du concept du traitement anti-angiogénique en pathologie tumorale. Les connaissances sur le VEGF, en même temps que se développaient celles des différents acteurs intervenant dans la formation des capillaires, des artérioles et des lymphatiques, sont à l'origine d'une recherche particulièrement active [7].

### Le switch angiogénique : passage d'un phénotype vasculaire « dormant » à une angiogenèse active

Vaisseaux normaux et vaisseaux tumoraux s'opposent par leur activité ; les premiers peuvent être considéres comme « dormants », les seconds comme particulièrement actifs. En cas d'ischémie et de tumeur, la cellule endothéliale passe d'un état dormant à un état actif « angiogénique », transition appelée « switch angiogénique ». Elle devient capable de se diviser, de migrer, d'établir des connections avec les cellules avoisinantes. Elle exprime des facteurs de croissance, des récepteurs de surface, des molécules d'adhésion, des molécules de survie (molécules anti-apoptotiques), des métalloprotéases qui lui permettent de progresser grâce à la dégradation de la membrane basale qui les entoure et de la matrice extracellulaire.

Le remaniement des vaisseaux tumoraux suit l'activation de la cellule endothéliale : dilatation des vaisseaux et détachement des péricytes qui enchâssent les capillaires, bourgeonnement vasculaire avec formation et maturation de nouveaux vaisseaux. Ces derniers s'établissent par division des capillaires préexistants, recrutement de nouveaux péricytes, élaboration d'une membrane basale.

Ainsi constitué, le réseau vasculaire tumoral s'oppose point par point au réseau vasculaire normal [8]. Le réseau normal est organisé, stable et sa localisation est appropriée. La perméabilité des capillaires est contrôlée et dépend de la structure de l'endothélium propre au tissu. Le flux sanguin du réseau vasculaire normal est bien régulé. Au contraire, le réseau vasculaire tumoral est désorganisé, anarchique, instable. Il existe des lacs vasculaires, des hémorragies et un passage de liquide plasmatique dans le secteur interstitiel du fait d'une perméabilité capillaire accrue. Des shunts artério-veineux s'établissent concourant à un flux sanguin irrégulier, non contrôlé par les agents vaso-actifs. Enfin, la couverture des capillaires par les péricytes est insuffisante. Ces anomalies de structure s'accompagnent d'anomalies fonctionnelles : hétérogénéité des flux sanguin et lymphatique, élévation de la pression interstitielle intra-tumorale, baisse de la pression partielle d'oxygène dans la tumeur et acidose. En conséquence, le micro-environnement tumoral est profondément perturbé du fait de cette vascularisation anormale, d'une fibrose interstitielle et d'une contraction de la matrice extracellulaire interstitielle intra-tumorale. L'hypoxie et l'acidose contribuent à la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales, au développement de néo-vaisseaux et à l'accroissement de la tumeur. Ainsi s'établit un cercle vicieux favorisant la progression tumorale.

**Rôle du VEGF dans la vascularisation tumorale**

Le VEGF « active » les cellules endothéliales en induisant leur prolifération, leur migration et leur survie. Il accroît la perméabilité vasculaire de l'endothélium. Le VEGF agit sur d'autres types cellulaires : il inhibe les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, mobilise les macrophages et les cellules progénitrices des cellules endothéliales, l'ensemble favorisant le développement du réseau vasculaire et d'un micro-environnement favorable à la croissance des cellules tumorales.

L'induction du VEGF par l'hypoxie tumorale a été montrée peu après la découverte du VEGF dans le glioblastome, une tumeur cérébrale particulièrement vascularisée : le VEGF se trouve à proximité des zones hypoxiques de nécrose tissulaire et est synthétisé dans les cellules cancéreuses [9]. D'autres facteurs que l'hypoxie stimulent la production de VEGF et l'angiogenèse : les cytokines IL-6, IL-1$\alpha$, la baisse du glucose intracellulaire et l'acidose, des oncogènes, des facteurs de croissance comme le TGF$\alpha$ et $\beta$, le PDGF, le FGF.

**Stratégies anti-angiogéniques dirigées contre le VEGF. Résultats expérimentaux**

Plusieurs arguments théoriques plaident en faveur d'une stratégie anti-angiogénique dans le cancer [10]. Une telle thérapeutique s'attaque aux cellules endothéliales activées par le VEGF et ne concerne donc pas l'endothélium normal qui est quiescent. A priori — mais ceci reste à prouver sur le long terme chez l'homme — les vaisseaux normaux ne devraient pas être affectés. Les vaisseaux tumoraux sont facilement accessibles par voie systémique ; ils sont stables sur le plan génétique, à l'inverse des cellules cancéreuses qui sont soumises à de nombreuses mutations. Les agents anti-tumoraux conventionnels et la radiothérapie peuvent agir de façon synergique avec une thérapie anti-angiogénique. Une telle thérapie pourrait s'appliquer à l'ensemble des vaisseaux tumoraux, quel que soit le type de cancer concerné alors que la chimiothérapie est individualisée en fonction du type de tumeur. Toutefois des réserves doivent être émises : d'autres facteurs de croissance vasculaire que le VEGF existent et peuvent compenser sa perte ou son inactivation ; l'endothélium tumoral peut développer des stratégies de survie le rendant relativement résistant aux traitements anti-angiogéniques ; les récepteurs des facteurs de croissance vasculaire peuvent être mutés et devenir résistants aux inhibiteurs pharmacologiques ; il est possible qu'existe une hétérogénéité génétique ou épigénétique de l'endothélium des vaisseaux tumoraux rendant incertaine l'efficacité d'une thérapeutique anti-angiogénique universelle.

Plusieurs stratégies anti-angiogéniques ont été développées et évaluées dans des modèles de tumeurs expérimentales et sont, pour la plupart, en cours d'essais thérapeutiques chez l'homme. Un anticorps monoclonal anti-VEGF « humanisé », le bevacizumab, inhibe les différentes formes du VEGF avec une haute affinité. La demi-vie de son action est de 17 à 21 jours. Une forme soluble humanisée du récepteur R-1 utilise le même principe. Des inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase du récepteur du VEGF ont été développés par plusieurs compagnies pharmaceutiques. Certains seraient spécifiques de l'activité tyrosine-kinase du récepteur du VEGF, d'autres inhibent aussi d'autres récepteurs tyrosine-kinase possiblement impliqués d'ailleurs à la fois dans la néo-angiogenèse et la croissance tumorale.

L'effet du blocage du VEGF dans la croissance de tumeurs expérimentales a été étudié chez la souris dépourvue de système immunitaire dans différents modèles expérimentaux dont le cancer du colon chez la souris. Les cellules cancéreuses coliques humaines expriment le VEGF ainsi que les métastases hépatiques de ce cancer. L'administration d'anti-VEGF inhibe la croissance des tumeurs coliques humaines chez la souris nude ainsi que celle des métastases hépatiques [11]. Cette démonstration expérimentale d'un effet thérapeutique d'une stratégie anti-VEGF dans le cancer du colon avec métastases hépatiques a permis, entre autres, le développement avec succès de cette thérapie dans le cancer colique métastasé chez l'homme.

**Anti-VEGF dans le cancer chez l'homme : premiers résultats**

Le développement clinique d'inhibiteurs de l'angiogenèse en cancérologie a jusqu'à présent été conçu en associant la thérapeutique anti-angiogénique à un traitement anti-cancéreux conventionnel (chimiothérapie, radiothérapie). Il n'est pas démontré que donné isolément, par lui-même, un traitement anti-angiogénique soit efficace. Pour l'instant, il semble donc préférable d'associer une thérapeutique cytotoxique à la thérapeutique anti-angiogénique qui est cytostatique. Plusieurs avantages peuvent être attendus de cette association : action sur des cibles cellulaires différentes avec possible effet additif ou synergique, absence de résistance croisée aux médicaments, absence d'effets des cytostatiques sur l'hématopoïèse. Les premiers essais prometteurs ont été rapportés dans le cancer du rein métastasé. En comparant un traitement standard associé à un placebo *versus* le même traitement standard associé au béracizumab, une amélioration de la survie sans progression du cancer a été observée [12]. Un autre essai a étudié la survie globale de patients porteurs d'un cancer du colon métastasé. La médiane de survie des patients traités par placebo était de 15,6 mois et celle des patients recevant en plus le bevacimuzab de 20,3 mois, soit un gain de quelques cinq mois supplémentaires d'espérance de vie [13]. De nombreuses études sont en cours de réalisation avec le bévacizumab ou des inhibiteurs des tyrosine kinases des récepteurs du VEGF ou d'autres facteurs de croissance dans les cancers avancés du sein, du poumon, du rein. Le site du NIH http://www.cancer.gov/clinical http://www.cancer.gov/clinical trials/developments/anti-angio fournit les informations concernant les essais cliniques en cours. En attendant les résultats des phases II et III, on peut conclure provisoirement que la preuve du concept d'efficacité d'un traitement anti-angiogénique en thérapeutique cancéreuse est bien étayée expérimentalement et chez l'homme.

La thérapeutique anti-angiogénique est dans l'ensemble bien tolérée. Elle est dépourvue des effets myélotoxiques de la chimiothérapie conventionnelle. Toutefois, on observe des effets secondaires cardiovasculaires et rénaux, notamment une hypertension artérielle et une protéinurie. L'élévation de la pression artérielle, mesurée en ambulatoire, est systématique chez tous les patients initialement normo ou hypertendus traités par un inhibiteur de la tyrosine-kinase du VEGF-2 [14]. La baisse de la production de monoxyde d'azote sous anti-VEGF pourrait être responsable de l'élévation tensionnelle.

Les limites de l'efficacité de la thérapeutique anti-angiogénique peuvent être dues à une résistance des cellules tumorales, endothéliales ou du stroma tumoral ou encore à une surexpression de facteurs angiogéniques additionnels. L'efficacité du traitement anti-angiogénique dans certaines formes de cancer prouve-t-elle pour autant que l'hypothèse de départ est définitivement prouvée ? Les anti-VEGF agissent-ils en bloquant la formation de néo-vaisseaux tumoraux comme proposé initialement ? En fait, il est possible que d'autres mécanismes soient à l'œuvre. Il a été notamment proposé que les traitements anti-angiogéniques pourraient rétablir les caractéristi-

ques d'une vascularisation tissulaire normale dans la tumeur. L'organisation anarchique des vaisseaux tumoraux et leur perméabilité accrue aboutit à une élévation de la pression interstitielle, une hypoxie, une pénétration faible et hétérogène des produits anti-cancéreux. Le traitement anti-angiogénique supprimerait les capillaires immatures et normaliserait les autres vaisseaux, le tout permettant un retour vers la normale de la $pO_2$, de la pression interstitielle et de l'apport des produits anti-cancéreux. Ce concept de normalisation de la vascularisation tumorale par les stratégies anti-angiogéniques est, en partie, étayé par des arguments expérimentaux et cliniques [15]. Il doit être validé en clinique humaine, notamment grâce à l'imagerie vasculaire (RMN, PET scan) et à l'utilisation de marqueurs d'hypoxie en PET (18-fluoromisonidazole)

**Pathologie oculaire et anti-VEGF**

La néovascularisation intraoculaire qui apparaît dans de nombreuses affections ischémiques rétiniennes, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'age (DMLA) sous sa forme humide et la rétinopathie diabétique, résulte de la mise en jeu de plusieurs facteurs de croissance qui stimulent l'angiogenèse des vaisseaux choroïdiens sous-rétiniens (DMLA) ou rétiniens (rétinopathie diabétique). L'hypothèse d'un rôle aggravant, voire causal, des facteurs de croissance vasculaire a été émise depuis longtemps et il était donc logique d'évaluer l'efficacité de traitements anti-angiogéniques locaux dans ces pathologies [16].

**Dégénérescence maculaire liée à l'âge**

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), sous sa forme dite « floride » ou « humide » représente 10 % de l'ensemble des DMLA ; elle est responsable de la quasi-totalité des pertes de la vision dans cette maladie. Elle s'accompagne d'une prolifération des vaisseaux choroïdiens.

Le traitement par anti-VEGF dans la DMLA s'avère particulièrement efficace. Le premier essai thérapeutique positif a été conduit avec le pegaptamib, un aptamère qui bloque l'action du VEGF au niveau de son récepteur R2. Administrée par voie intra-vitrée, il stabilise la vision tandis que les patients traités par placebo ont une chute progressive de la lecture. Plus récemment, le traitement par anticorps anti-VEGF, toujours par voie intra-vitrée, a donné lieu à des résultats spectaculaires de stabilisation, voire même d'amélioration de la vision.

**Rétinopathie diabétique et VEGF**

Au cours de la rétinopathie diabétique, il existe une efflorescence de nouveaux vaisseaux avec formation de microanévrysmes. La baisse de la vision provient de cette prolifération vasculaire qui entraîne des hémorragies du vitrée et la production d'exsudats à partir de vaisseaux dont la perméabilité est accrue. Lorsque les

vaisseaux deviennent fibreux, des phénomènes de traction se produisent sur la rétine et provoquent un détachement de celle-ci aboutissant à la cécité partielle ou totale. Le taux de VEGF est élevé dans les différents liquides oculaires, et notamment dans le vitrée, au cours des phases prolifératives de la rétinopathie diabétique. Il existe une relation entre l'élévation des taux de VEGF et la sévérité de la rétinopathie diabétique.

Le traitement de la rétinopathie proliférative diabétique fait appel essentiellement au laser mais l'intérêt d'un traitement par anti-VEGF lors de rétinopathies diabétiques sévères et résistantes est en cours d'étude.

## CONCLUSION

Les connaissances fondamentales sur les mécanismes de la vasculogenèse et de l'angiogenèse ont littéralement explosé au cours de ces dernières années. Elles permettent de mieux comprendre les phénomènes de l'angiogenèse au cours du développement ainsi que l'angiogenèse physiologique et réparatrice chez l'adulte. À l'inverse, ces mêmes mécanismes d'angiogenèse peuvent être délétères lorsqu'ils sont mis en jeu au cours d'une conversion phénotypique de la cellule endothéliale quiescente en cellule endothéliale « maligne », lors de cancers ou au cours de la rétinopathie proliférative de la DMLA chez le diabétique.

La compréhension de ces mécanismes a abouti, en l'espace de quelques années, à la mise au point de stratégies anti-VEGF, l'un des acteurs essentiels de l'angiogenèse. Les résultats des anti-VEGF comme traitement complémentaire aux thérapeutiques standard dans de nombreuses affections cancéreuses sont très encourageants. Il en est de même en pathologie oculaire, dans la DMLA.

### BIBLIOGRAPHIE

[1] Carmeliet P. — Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature,* 2005*,438*, 932-936.

[2] Ferrara N. — Vascular endothelial growth factor : basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.*, 2004, *25*, 581-611.

[3] Kowanetz M., Ferrara N. — Vascular endothelial growth factor signaling pathways : therapeutic perspective. *Clin. Cancer Res.*, 2006, *12*, 5018-5012.

[4] Autiero M., De Smet F., Claes F., Carmeliet P. — Role of neural guidance signals in blood vessel navigation. *Cardiovasc. Res.*, 2005, *65*, 629-638.

[5] Lonser R.R., Glenn G.M., Walther M., *et al.* — Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2003, *361*, 2059-2067.

[6] Folkman J. — Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.*, 1971, *285*, 1182-1186.

[7] Carmeliet P., Jain R.K. — Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, *407*, 249-257.

[8] Favier J., Plouin P-F., Corvol P., Gasc J-M. — Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas : distinctive traits in malignant tumors. *Am. J. Pathol.*, 2002, *161*, 1235-1246.

[9] Shwelki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. — Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 1992, *359*, 843-845.

[10] Gasparini G., Longo R., Toi M., Ferrara N. — Angiogenic inhibitors : a new therapeutic strategy in oncology. *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2005, *2*, 562-577.

[11] Warren R.S., Yuan H., Malt M.R., Gillett N.A., Ferrara N. — Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastatis. *J. Clin. Invest.*, 1995, *95*, 1789-1797.

[12] Yang J.G., Haworth L., Sherry R.M., *et al.* — A radomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *349*, 427-434.

[13] Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., *et al.* — Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, *350*, 2335-2342.

[14] Azizi M., Chedid A., Oudard S. — Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N. Engl. J. Med.*, 2008, *358*, 95-97.

[15] Jain R.K. — Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005, *307*, 58-62.

[16] Shojaei F., Ferrara N. — Angiogenesis to treat cancer and intraocular neovascular disorders. *Lab. Invest.*, 2007, *87*, 227-230.

## DISCUSSION

### M. Maurice TUBIANA

*Peut-on utiliser les anti-VEGF à titre préventif pour éviter le passage d'un ancien cancer non évolutif à un cancer invasif puisque le facteur qui permet ce passage est l'angiogenèse ? L'idée a été évoquée de les utiliser chez les personnes de plus de soixante-dix ans dont le PSA augmente sans signe clinique. Qu'en pensez-vous* ?

L'utilisation des anti-VEGF en thérapeutique humaine est à son tout début. Ils ont jusqu'à présent été prescrits dans des cancers avancés et métastasés. Leur prescription à titre de prévention d'extension d'un cancer infra-clinique n'a pas été étudiée jusqu'à présent. Tout est question de rapport bénéfice / risque. Une action anti-angiogénique, à long terme, chez un sujet âgé présentant des facteurs de risque cardiovasculaire n'est certainement pas dénuée de risque.

### M. Christian NEZELOF

*Le cal d'une fracture représente un exemple très remarquable d'une angiogenèse chez l'homme. Sait-on si cette angiogenèse réparatrice est différente dans son expression moléculaire de l'angiogenèse associée au développement d'une tumeur ?*

Le VEGF est critique dans la réparation de l'os suivant une fracture. Le VEGF induirait l'expression d'une molécule de signalisation extracellulaire dans les angioblastes, le

CCN1 qui attirerait des cellules endothéliales et favoriserait l'angiogenèse. Il n'y a pas d'argument pour dire que ce processus serait fondamentalement différent de celui de l'angiogenèse tumorale.

**M. Jacques ROCHEMAURE**

*Les inhibiteurs de l'angiogenèse ont-ils leur place dans le traitement de certaines tumeurs rares telles que l'hémangio-endothéliome pulmonaire ?*

À ma connaissance, il n'y a pas eu d'essai dans cette indication. A priori, il semblerait logique d'utiliser des anti-VEGF dans les tumeurs hypervascularisées, telles que les hémangiomes.

**M. Paul VERT**

*En néonatalogie, nous sommes confrontés aux rétinopathies du prématuré (12 à 20 en-dessous de 28 semaines d'âge gestionnel) qui sont liées à une angiogenèse proliférative, consécutive à une séquence hyperoxie, vasoconstrictive des artères rétiniennes, ischémie. Peut-on espérer là une application des traitements par anticorps anti-VGEF ?*

La rétinopathie du prématuré est effectivement liée à une angiogenèse réactionnelle mais excessive et inadaptée. Le VEGF et d'autres facteurs angiogéniques sont clairement impliqués. Il existe un modèle bien établi de rétinopathie hyperoxique chez la souris qui permet d'étudier l'effet de différents agents anti-angiogéniques dans cette pathologie.

**M. Pierre RONDOT**

*Peut-on espérer différencier, au point de vue biologique, l'angiogenèse des métastases de l'angiogenèse des tumeurs primitives, diagnostic souvent posé en clinique ?*

Il n'y a pas de marqueur établi, pour le moment, de l'angiogenèse des métastases vis-à-vis de l'angiogenèse tumorale. Une recherche active a trait aux gènes qui pourraient être exprimés spécifiquement dans la cellule endothéliale lors du switch angiogénique en cas de tumeur. De tels gènes pourraient être des cibles privilégiées pour le traitement des vaisseaux tumoraux ainsi que des marqueurs diagnostiques ou pronostiques.

**M. Charles-Joël MENKÈS**

*L'action anti-inflammatoire des anti TNF peut-elle être considérée, au moins en partie, par une action anti-angiogénique ?*

Il existe une participation angiogénique importante au cours des maladies inflammatoires. Un traitement anti-angiogénique s'avère efficace dans de nombreux modèles expérimentaux de pathologie inflammatoire (arthrite aiguë declenchée chez le lapin, par exemple). Le TNF alpha est lui aussi impliqué dans les maladies inflammatoires. VEGF et TNF alpha sont régulés par le facteur nucléaire de transcription (NF)-kappa B. Il est possible que les anti-TNF alpha (ou les inhibiteurs de NF-kappa B) puissent agir, en partie du moins, *via* une action anti-angiogénique.

**M. Jean-Louis MONTASTRUC**

*Plusieurs essais cliniques ont présenté un possible risque thrombotique, les anti VEGF, notamment dans le DMLA. Quel est votre avis sur la réalité de cet effet indésirable et son mécanisme éventuel ?*

Des thromboses artérielles et veineuses ont été rapportées avec les stratégies anti-angiogéniques utilisées dans le cancer, en sachant que le cancer par lui-même confère un risque supplémentaire de manifestation thrombo-emboliques. Les évènements thrombo-emboliques attribués à la thérapie anti-angiogénique sont variés : accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, etc. Le VEGF joue un rôle dans la production de NO et de prostacycline. La suppression du VEGF ou l'inhibition de son activité peut conduire ou prédisposer à des complications thrombo-emboliques. Des cas de microangiopathie thrombotique rénale ont été décrits.

**M. Georges DAVID**

*L'utilisation de thérapeutiques anti-angionéniques ne provoque-t-elle pas des troubles du cycle menstruel ? Quelles sont les conséquences, en expérimentation animale, de l'utilisation des traitements anti-angionégiques sur la gestation notamment sur l'implantation embryonnaire et sur le développement de l'embryon ?*

À ma connaissance, les stratégies anti-angiogéniques n'ont pas concerné les patientes en période d'activité génitale. Dès 1998, Ferrara *et coll.* ont montré que l'inhibition du VEGF par la forme soluble du récepteur R1 du VEGF supprimait complètement l'angiogenèse du corps jaune chez la rate, entraînant une inhibition du développement du corps jaune et de la production de progestérone. La maturation de l'endomètre était aussi perturbée. Le même groupe a découvert un facteur angiogénique spécifiquement synthétisé par les glandes endocrines (ovaires, surrénales) qu'ils ont dénommé « endocrine gland derived vascular growth factor ». Ce facteur (EG-VEGF) favorise la sécrétion hormonale stéroïdienne en fenestrant la barrière endothéliale. VEGF et EG-VEGF pourraient agir de façon coordonnée pour réguler les phases folliculaire et lutéale du cycle ovarien. Ces facteurs pourraient être impliqués dans des pathologies ovariennes telles que l'ovaire polykystique ou le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

**M. André VACHERON**

*Qu'en est-il, à l'heure actuelle, de l'utilisation du VGEF dans les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs ?*

Le VEGF a été initialement proposé par Jeff Isner comme thérapeutique dans l'ischémie critique des membres inférieurs chez l'homme dès 1994-1995. Le VEGF administré était un plasmid « nu » codant pour le VEGF A. Les résultats apparaissaient spectaculaires sur des critères cliniques et artériographiques. Les études randomisées en double aveugle et contre placebo dans cette pathologie se sont révélées décevantes. Actuellement, d'autres approches sont évaluées dans le traitement de l'ischémie critique des membres inférieurs telles que l'administration de protéines angiogéniques recombinantes (FGF) et la thérapie cellulaire.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 303-321, séance du 12 février 2008

# Séance thématique « La maladie d'Alzheimer »

# Les lésions de la maladie d'Alzheimer. Perspectives thérapeutiques ?

Mots-clés : Maladie d'alzheimer. Immunotherapie. Manifestations neurologiques. Protéines Tau. Précurseur de la protéine beta-amyloide.

## *The lesions of Alzheimer's disease : which therapeutic perspectives ?*

Key-words (Index Medicus) : Alzheimer disease. Immunotherapy. Neurologic manifestations. Tau proteins. Amyloid beta-protein precursor.

Charles DUYCKAERTS*, Claire PERRUCHINI, Thibaud LEBOUVIER, Marie-Claude POTIER.

**RÉSUMÉ**

*Les lésions de la maladie d'Alzheimer sont des accumulations protéiques et des pertes cellulaires et synaptiques. Les premières permettent le diagnostic, les secondes sont non spécifiques. Le peptide Aβ s'accumule dans le milieu extracellulaire, la protéine dans les neurones avec une chronologie et une topographie distinctes. Les lésions riches en peptide Aβ, intéressent d'abord le néocortex, et celles dues à l'accumulation de protéine tau, la région hippocampique ; les premières se constituent rapidement, les secondes se développent par stades stéréotypés, affectant successivement les aires associatives multi et unimodales, puis primaires. Les mutations de l'APP, le précurseur du peptide Aβ, sont à l'origine de maladie d'Alzheimer familiale autosomique dominante. Des dépôts de peptide Aβ apparaissent dans des lignées transgéniques, portant le gène muté de l'APP (souris APP). L'immunothérapie par le peptide Aβ prévient chez la souris APP l'apparition des lésions. Tentée chez l'homme, elle a été interrompue parce qu'elle provoquait une méningoencéphalite. De nouvelles tentatives devraient permettre de déterminer si la prévention des dépôts permet de prévenir aussi la cascade de réactions qui conduit aux symptômes.*

**SUMMARY**

*The brain lesions associated with Alzheimer's disease are caused by extracellular accumulation of Aβ peptide and intracellular accumulation of tau protein. Aβ peptide makes the*

* Laboratoire de neuropathologie Raymond Escourolle, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, e-mail : charles.duyckaerts@psl.aphp.fr

*Tirés-à-part* : Professeur Charles Duyckaerts, même adresse.
*Article reçu et accepté le 11 février 2008.*

*core of the senile plaque (the " focal deposit ") ; it is also present in the extracellular " diffuse deposits " and in the vessel walls. Neurofibrillary tangles, and neuropil threads are composed of hyperphosphorylated tau that also accumulates in the processes of the corona of the senile plaque. The Aβ deposits first involve the neocortex, while the tau pathology is initially found in the hippocampal region. Aβ deposits first occur in the neocortex, while intracellular tau accumulation mainly affect the hippocampal region. Aβ peptide deposits are initially found in all the neocortical areas, then involve the hippocampus and the subcortical nuclei. Tau lesions successively involve the hippocampal regions, multi- and uni-modal areas and finally the primary cortices in stereotyped stages. Mutations of APP, the precursor of Aβ peptide, cause autosomal dominant familial Alzheimer disease, suggesting that a cascade of reactions link Aβ overproduction, tau pathology and the clinical phenotype. Transgenic mice bearing the mutated human APP gene (APP mice) develop Aβ deposits. Systemic injection of Aβ peptide prevents the deposition of Aβ peptide. However, a clinical trial had to be interrupted when meningoencephalitis occurred in a significant proportion of treated patients. Post mortem studies showed a relative scarcity of Aβ deposits. Forthcoming immunotherapy studies should soon show whether the prevention of Aβ deposition interrupts disease progression.*

## INTRODUCTION

Les mutations de l'APP (Amyloid Precursor Protein), le précurseur du peptide Aβ, sont à l'origine de maladie d'Alzheimer familiale autosomique dominante — ce qui laisse supposer qu'il existe une cascade de réactions entre la production accrue de peptide Aβ et l'apparition de protéine tau. L'immunothérapie par le peptide Aβ prévient chez la souris transgénique APP l'apparition des lésions. Tentée chez l'homme, elle a été interrompue parce qu'elle provoquait une leucoencéphalite. Les dépôts parenchymateux de peptide Aβ étaient réduits dans les quelques cas humains traités, qui ont pu être examinés post-mortem. De nouvelles tentatives devraient permettre de déterminer si la prévention des dépôts permet d'interrompre la cascade de réactions qui conduit aux symptômes.

Le neuropathologiste, comme le neurologue, se base sur deux éléments pour porter un diagnostic : la topographie des lésions et leur nature. La topographie était naguère essentielle. Le terme de maladie de Pick, par exemple, était pratiquement synonyme de démence à lésions frontales. Aujourd'hui, par un retour de balancier, le diagnostic repose presque exclusivement sur l'analyse de la nature des lésions. Celles-ci, à leur tour, sont de deux types [1]. Elles peuvent être non spécifiques : ce sont, par exemple, la perte neuronale et la gliose, — véritable voie finale commune des maladies neurodégénératives. Elles peuvent au contraire être spécifiques (ou considérées comme telles aujourd'hui) : ce sont elles qui permettent d'identifier la maladie. Ces lésions spécifiques sont presque toujours des accumulations de protéines, extracellulaires (ce sont les dépôts), intracellulaires (les inclusions).

Les inclusions et les dépôts se prêtent à l'analyse biochimique car ils sont constitués d'une protéine majoritaire. Le nom de la protéine accumulée peut être utilisé pour désigner un groupe d'affections, comme dans les termes " tauopathie " ou " synucléinopathie ". Le succès, au moins expérimental, de l'immunothérapie par l'une des

protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer montre que les accumulations protéiques jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie.

## Neuropathologie

La diminution du poids du cerveau peut être considérable. L'atrophie porte préférentiellement sur le pôle temporal, l'hippocampe, l'amygdale [2], c'est-à-dire les régions où, comme nous le verrons, la pathologie neurofibrillaire est la plus marquée.

L'étude de la maladie d'Alzheimer a été rendue possible par la mise en évidence des lésions au moyen de techniques argentiques, développées à la fin du XIX$^{e}$ et au début du XX$^{e}$ siècle à partir des méthodes utilisées pour la confection des miroirs et la chimie de la photographie. L'immunohistochimie a aujourd'hui presque complètement remplacé les techniques argentiques car elle permet non seulement de révéler l'accumulation protéique mais aussi d'en déterminer la nature grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques.

### *La nature des lésions*

On peut classer les lésions en deux groupes, par excès et par manque : les premières sont principalement dues à des *accumulations protéiques*. Les deux principales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires qui permettent le diagnostic. Les secondes — perte de neurones et de synapses — ont une grande importance physiopathologique mais elles ne sont ni spécifiques ni faciles à objectiver. On peut classer les lésions par excès selon les protéines qui s'y accumulent : peptide Aβ ou protéine tau — et c'est l'option que nous avons choisie ici bien que la plaque sénile, composite, comporte les deux protéines.

## Les lésions par excès

### *L'accumulation extracellulaire de peptide Aβ chez l'homme et la souris transgénique APP.*

Chez l'homme

Le peptide A4, amyloïde ou Aβ, est normalement produit dans le cerveau. Il provient de l'APP, son précurseur transmembranaire, à la suite de deux coupures séquentielles dues aux activités enzymatiques β- et γ- secrétases. Des mutations de l'APP ou de la préséniline, un des composants de la γ-secrétase, sont associées à des maladies d'Alzheimer familiale. Il existe de multiples isoformes de peptide Aβ. Du côté carboxy-terminal, il se termine parfois à l'acide aminé 42 (Aβ 42) ; parfois, plus court, il finit à l'acide aminé 40 (Aβ 40). Du coté amino-terminal, la spectrométrie de masse a montré que le peptide Aβ pouvait être tronqué.

Dans la maladie d'Alzheimer, le peptide s'accumule en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes, enzymatiques ou cellulaires, d'élimination. Il s'enrichit en feuillets β-plissés et, devenu insoluble, précipite sous forme amyloïde dans le tissu nerveux. Le " *dépôt focal* " de peptide Aβ [3] peut former le cœur amyloïde de la plaque sénile qui comporte également une couronne faite de prolongements nerveux. Le " *dépôt diffus* " du même peptide Aβ (fig. 1) n'est pas amyloïde. Il est de plus grande taille (pouvant atteindre quelques centaines de microns), moins concentré et souvent mal limité. Il n'a pas de composante nerveuse. Les dendrites ou les axones inclus dans le dépôt diffus sont certes modifiés mais ces anomalies n'ont pas de retentissement majeur car des dépôts diffus peuvent être trouvés, parfois en grand nombre, chez des personnes âgées dépourvues de troubles intellectuels ou chez lesquelles les altérations cognitives sont minimes [4]. Dans certaines régions cérébrales, comme le striatum ou le cervelet, les dépôts sont toujours diffus et ne forment jamais une plaque sénile typique comportant un cœur amyloïde et une couronne nerveuse. Dans d'autres régions, au contraire, le dépôt diffus de peptide A β pourrait constituer le stade précoce de la plaque sénile.

Le peptide Aβ peut aussi s'accumuler dans la paroi des vaisseaux, souvent de façon segmentaire (seule une partie du vaisseau est touché) ou sur une partie seulement de sa circonférence, constituant l'« *angiopathie amyloïde* ». Les petites artères perforantes du cortex cérébral sont le plus souvent intéressées mais des artères méningées plus volumineuses, dans certains cas des capillaires, et peut-être des veines peuvent l'être aussi. Les termes de micro et de macro-angiopathie sont utilisés aujourd'hui pour décrire l'atteinte des petites ou des grosses artères. L'angiopathie amyloïde est, sinon constante, du moins fréquente dans la maladie d'Alzheimer sporadique [5]. La microangiopathie est liée aux lésions neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer alors que la macroangiopathie ne l'est pas [6]. L'angiopathie amyloïde est particulièrement sévère dans certaines mutations de l'APP ou de la préséniline 1. C'est ainsi que la maladie vasculaire est au premier plan dans la mutation dite Hollandaise qui remplace la glutamine en position 693 de l'APP par l'acide glutamique [7].

La composition des dépôts d'Aβ varie selon leur localisation : les dépôts diffus sont principalement constitués de peptide Aβ 42, les dépôts vasculaires comportent principalement de l'Aβ 40 et le cœur des plaques séniles comporte les deux formes du peptide.

Chez les souris transgéniques

L'introduction, dans des lignées de souris, du gène muté de l'APP, seul (souris APP) ou associé au gène muté de la préséniline 1 (APPxPS1), l'un des composants de la γ-secrétase, provoque l'apparition de dépôts, diffus et focaux, de peptide Aβ, associés à une réaction microgliale, semblables à ceux qui sont observés chez l'homme [8]. Lorque le gène de la préséniline 1 humaine mutée remplace le gène murin et qu'il est donc placé sous le contrôle du promoteur de la souris (souris APPxPS1$_{ki}$ pour knocked in), on observe, outre les dépôts, une perte neuronale localisée dans

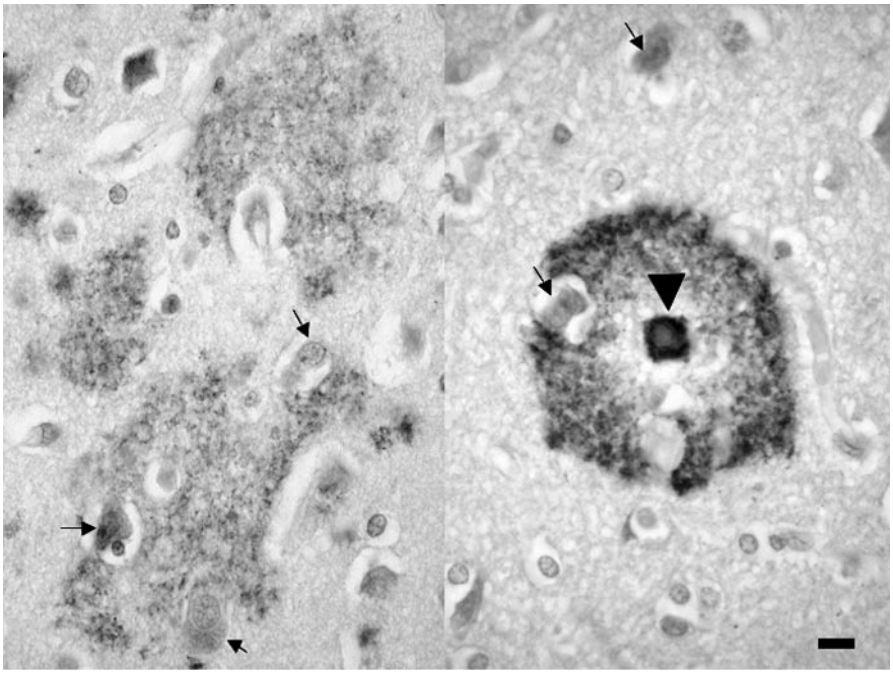


Fig. 1. — Dépôts diffus et focaux de peptide Aβ.
Dépôt diffus (à gauche) et focal (pointe de flèche à droite) de peptide Aβ.
Quelques neurones sont indiqués par des flèches noires. Les dépôts apparaissent en gris sombre ou noir. La barre d'échelle correspond à une longueur de 20 μm.
Technique : Isocortex cérébral. Prélèvement post mortem. Coupe à la paraffine. Anticorps primaire : anti-corps monoclonal de souris dirigé contre l'épitope 8-17 du peptide Aβ. Clone 6F/3D (Dako, Glostrup). Révélation par la méthode du complexe Avidine-Biotine Peroxydase. Chromogène : diaminobenzidine.

le secteur CA1 de l'hippocampe [9], ce qui rapproche ce modèle de la pathologie humaine. Comme nous le verrons plus loin, les souris APP ou APPxPS1 reproduisent cependant très imparfaitement la pathologie neurofibrillaire.

*L'accumulation intracellulaire de protéine tau*

Alois Alzheimer découvrit, grâce aux techniques argentiques, la " Fibrillenveränderung ", la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). En microscopie électronique, la DNF est constituée d'une paire de filaments appariés en hélice (paired helical filaments, PHF [10]). L'adjectif fibrillaire accolé au terme de dégénérescence est dû, en fait, à une erreur d'interprétation : les " neurofibrilles " ont été vues dans les neurones dès la fin du XIX$^{e}$ siècle. Les progrès de la microscopie électronique et de la biologie cellulaire ont montré qu'il s'agissait des " neurofilaments ", le filament intermédiaire du cytosquelette neuronal. Mais la " dégénérescence neurofibrillaire " (« DNF ») n'est pas constituée de neurofilaments, comme on l'a d'abord cru

mais d'une protéine normale qui intervient dans la polymérisation des neurotubules, la protéine tau [11] isolée en 1977 et séquencée plus récemment [12]. Six isoformes sont connues. La protéine comporte des segments répétitifs au nombre de 3 (tau 3R) ou de 4 (tau 4R). Les lésions de la maladie d'Alzheimer comportent à la fois des formes 3R et 4R, les unes et les autres anormalement phosphorylées [13]. Les mutations de la protéine tau ne sont pas associées à la maladie d'Alzheimer mais à des démences fronto-temporales. L'introduction du gène muté de la protéine tau dans des lignées transgéniques peut, si le promoteur est adéquat, provoquer l'apparition de dégénérescences neurofibrillaires dans l'isocortex et le cortex limbique, mais celles-ci ne sont pas associées à des dépôts de peptide Aβ.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau s'accumule exclusivement dans le neurone dont elle occupe les différents compartiments : dans le corps cellulaire, les amas de protéine tau constituent la dégénérescence neurofibrillaire ; ils sont aussi présents dans les extrémités axonales qui entourent le cœur de la plaque sénile et constituent sa « couronne » ; les « filaments du neuropile » (neuropil threads) appelés aussi, en français, « fibres tortueuses » [14], sont principalement en rapport avec l'accumulation de protéine tau dans les dendrites [15] (fig. 3). Enfin, la concentration de la protéine tau peut être élevée dans le cytoplasme du neurone, sans que l'agrégation ne se soit encore produite : le marquage du corps cellulaire et des prolongements nerveux par les anticorps dirigés contre la protéine tau est alors désigné par le terme de pré-DNF.

*La plaque sénile : un cœur de peptide Aβ et une couronne de protéine tau*

La plaque sénile « classique » ou « mûre » est constituée d'un dépôt focal (fig. 1 et 2) amyloïde de peptide Aβ et d'une couronne faite d'un entrelacs de prolongements axonaux chargés de protéine tau ou, pour certains d'entre eux, d'APP. Nombre de ces prolongements sont aussi marqués par les anticorps anti-ubiquitine, ce qui indique que la voie de dégradation protéique du protéasome est activée [16]. La plaque sénile classique comporte invariablement une ou plusieurs cellules microgliales activées [17] — fig 2. Leur rôle a été discuté : pour certains, elles sont indispensables à la transformation amyloïde du peptide Aβ ; pour d'autres, elles phagocytent les fibrilles d'amyloïde déjà produits. Quoiqu'il en soit, elles expriment des chimiokines, contribuant à entretenir une inflammation locale, à bas bruit, sans composante lymphocytaire. Cette réaction inflammatoire comporte des composants précoces de la cascade du complément [18], de l'alpha 1 anti-chymotrypsine et des cytokines proinflammatoires [19]. Les expériences de « vaccination » par des préparations comportant des épitopes du peptide Aβ administrés de façon systémique, indiquent que la microglie activée peut, dans certaines conditions, éliminer la composant amyloïde de la plaque sénile [20]. La plaque comporte également du cholestérol et de l'apolipoprotéine E, le transporteur du cholestérol [21].

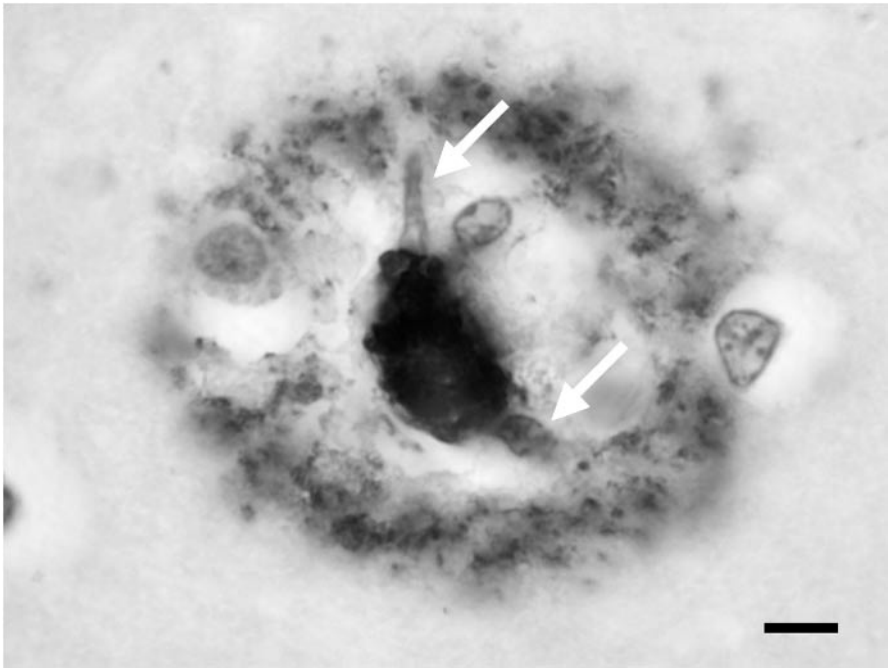


FIG. 2. — Les macrophages dans la plaque sénile.
Les noyaux des macrophages sont indiqués par des flèches blanches. Ils sont situés dans une couronne dépourvue d'immunoréactivité qui entoure le dépôt focal de peptide Aβ. C'est l'activation du macrophage qui est supposée permettre la résorption des dépôts au cours de l'immunothérapie par le peptide Aβ.
Barre d'échelle = 20 μm. Isocortex cérébral. Prélèvement post mortem. Coupe à la paraffine. Anticorps primaire : anti-corps monoclonal de souris dirigé contre l'épitope 8-17 du peptide Aβ. Clone 6F/3D (Dako, Glostrup). Révélation par la méthode du complexe Avidine-Biotine Peroxydase. Chromogène : diaminobenzidine.

La couronne de la plaque sénile est principalement constituée de prolongements axonaux. Les neurones d'origine de ces axones sont encore imparfaitement connus. Certains sont catécholaminergiques, mais beaucoup paraissent issus des connexions cortico-corticales [22]. Chez la souris transgénique, les axones qui entourent les dépôts de peptide Aβ proviennent en majorité de connexions cortico-corticales [23]. La couronne nerveuse de la plaque sénile se développe après le dépôt de peptide Aβ [24]. Chez la souris transgénique APP ou APPxPS1, les dépôts de ce peptide sont entourés de prolongements nerveux élargis, enrichis en protéine tau hyperphosphorylée [8], mais d'authentiques DNF ou PHF ne sont pas observées. La connexion entre les pathologies Aβ et tau ne peut donc être reproduite aujourd'hui dans ce modèle animal — le plus intéressant et le plus utilisé — de la maladie.

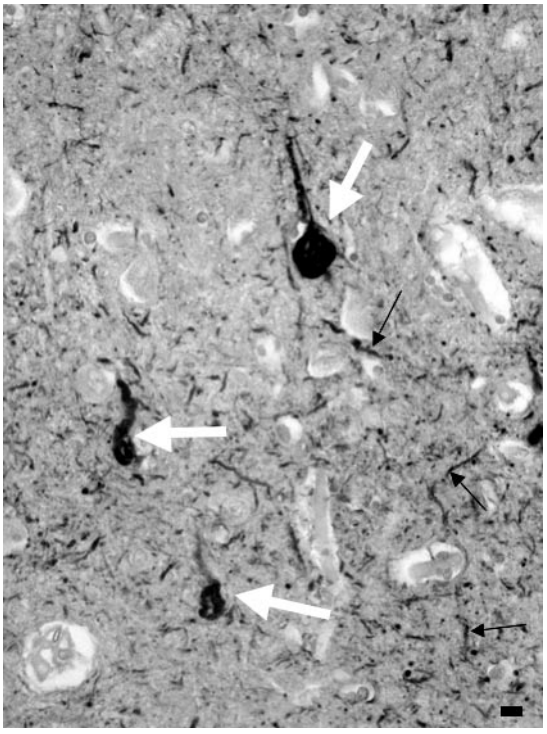


Fig. 3. — Pathologie neurofibrillaire révélée par l'anticorps anti-tau.
Toutes les structures colorées en marron sont pathologiques. Elles comportent des dégénérescences neurofibrillaires, accumulation de tau dans le corps cellulaire des neurones (flèches blanches volumineuses) et les fibres tortueuses (« neuropil threads »), dont certaines sont marquées par les petites flèches noires.
Barre d'échelle = 20 mm. Technique : Isocortex cérébral. Prélèvement post mortem. Coupe à la paraffine. Anticorps primaire : anticorps polyclonal de lapin dirigé contre la partie C-terminale de la protéine tau (exprimée chez *E. Coli*), Dako, Glostrup. Complexe Avidine-Biotine Peroxydase. Chromogène : diaminobenzidine.

## Les lésions par manque

### *La perte neuronale*

Son ampleur est très diversement appréciée. Le compte non corrigé des corps cellulaires neuronaux sur une coupe examinée au microscope est biaisé : il surestime en effet les grands neurones (qui ont une probabilité plus grande d'être coupés) par rapport aux petits. Pour palier ce biais, la technique dite du " disecteur " (deux sections d'où l'orthographe différente de celle de dissection) a été la plus utilisée. Elle ne comptabilise que les profils neuronaux présents sur l'une des coupes et absents de l'autre — ce qui revient à dénombrer le pôle inférieur de la cellule, un point géométrique de dimension nulle qui n'est pas susceptible d'être recoupé.

L'importance physiopathologique de la mort neuronale fait également l'objet de discussions : pour certains auteurs, elle constitue un élément essentiel et précoce de la physiopathologie, à l'origine directe des symptômes [25]. Pour d'autres, au contraire, elle survient tardivement, à une phase de la maladie où les symptômes sont déjà installés [26]. Les premières études mentionnaient une perte sélective des grands neurones [27], qui, à la lumière de la stéréologie, peut être interprétée comme la conséquence tout aussi bien d'une diminution de leur volume, c'est-à-dire de leur atrophie, que d'une mort cellulaire [28]. La technique du disecteur a permis de montrer qu'il n'existait pas de " perte neuronale néocorticale globale " dans la maladie d'Alzheimer [29]. En revanche, la méthode des polygones de Voronoï, qui permet d'analyser les variations locales de densité cellulaire, a montré que cette perte est très marquée dans certaines aires corticales (comme l'aire entorhinale) ou dans certaines couches. Elle prédomine dans les couches III et V, celles précisément qui sont affectées par les DNF [26]. La perte neuronale est, de plus, statistiquement liée à leur densité. L'analyse multivariée montre cependant que le déficit intellectuel est lié plus à la densité des DNF qu'à la perte neuronale [26]. Celle-ci est plus marquée que ne le voudrait le nombre des dégénérescences neurofibrillaires qui pourraient donc ne pas être responsables, ou seules responsables, de la mort neuronale [25].

*La perte des synapses*

Son rôle physiopathologique a été jugé central par quelques auteurs [30]. La microscopie électronique a révélé une diminution de la densité des synapses mais une préservation de leur surface d'apposition — ce qui suggère que la taille des synapses augmente tandis que leur nombre diminue [31]. L'immunohistochimie de la synaptophysine, protéine vésiculaire présynaptique, révèle une diminution importante de l'immunoréactivité, interprétée, peut-être rapidement, comme la conséquence de la perte des synapses [32]. La baisse varie en fait selon les marqueurs utilisés et ne semble pas liée à l'accumulation de peptide Aβ [33]. Elle n'est sans doute pas le meilleur corrélat des troubles cognitifs [34]. Dans cette dernière étude, c'était à nouveau la densité des dégénérescences neurofibrillaires qui était la plus étroitement liée à la démence.

***Topographie des lésions***

Les lésions de la maladie d'Alzheimer, pratiquement confinées à la substance grise, ont une répartition remarquablement hétérogène ; elle est différente pour le peptide Aβ et la protéine tau. Les dépôts de peptide Aβ, diffus ou focaux, siègent principalement dans l'isocortex ; des dépôts uniquement diffus sont constatés dans le striatum, le thalamus, le tronc cérébral et le cervelet à des stades plus tardifs [35].

Les cellules pyramidales des champs ammoniens de l'hippocampe, de la couche II du cortex entorhinal et de la couche III de l'isocortex, les cellules multipolaires du noyau basal de Meynert cholinergique sont celles qui sont le plus précocement et le

plus souvent affectées par la pathologie neurofibrillaire. Au contraire, les cellules granulaires du gyrus denté et de la couche IV de l'isocortex ne sont affectées que rarement et tardivement. Les stades de Braak décrivent la topographie des lésions neurofibrillaires [36] : stade I et II, confinées au cortex entorhinal ; stade III et IV intéressant, de plus, l'hippocampe ; stade V et VI s'étendant à l'isocortex. Ces stades sont aujourd'hui universellement utilisés pour évaluer la gravité neuropathologique d'une maladie d'Alzheimer car ils sont liés aux stades cliniques de la maladie [37] : les troubles mnésiques caractérisent le stade hippocampique, la démence n'apparaît qu'aux stades isocorticaux.

***Chronologie des lésions***

Les mutations de l'APP ou des présénilines modifient la sécrétion de peptide Aβ : elles augmentent, en effet, le rapport Aβ 42/Aβ 40. Aucune mutation de la protéine tau, en revanche, ne provoque de maladie d'Alzheimer. Ces observations ont conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle la perturbation du métabolisme du peptide Aβ était le *primum movens,* même dans les formes sporadiques de la maladie. L'accumulation de protéine tau et la mort neuronale seraient secondaires, même si elles étaient impliquées plus directement dans l'apparition des symptômes. La suite d'interactions hypothétiques qui conduit de l'anomalie du métabolisme du peptide Aβ à la mort neuronale, a été formalisée sous la dénomination d'« hypothèse de la cascade amyloïde » [38]. Si l'on s'en tient à la lettre de cette hypothèse, l'accumulation de peptide Aβ devrait être la première lésion, précédant l'accumulation de protéine tau. Ce n'est pourtant pas généralement le cas dans les formes sporadiques de la maladie : la recherche systématique de dépôts de peptide Aβ et de protéine tau en fonction de l'âge a montré que, dans une proportion significative de la population, des DNF étaient présentes en l'absence de dépôts d'Aβ, en tout cas sur les échantillons examinés [39, 40]. Ces constatations laissent envisager la possibilité de la précession des DNF sur l'accumulation de peptide Aβ dans les formes sporadiques, une séquence qui a conduit à l'élaboration d'un modèle à deux variables : la première « le vieillissement cérébral », explique l'apparition des DNF ; la seconde, plus spécifiquement en rapport avec la maladie d'Alzheimer, serait constituée par l'accumulation de peptide Aβ, liée, par un mécanisme qui reste à préciser, à l'extension de la pathologie neurofibrillaire [40]. Les DNF, une fois formées, persistent longtemps, peut-être des décennies, d'abord dans le neurone, puis, celui-ci une fois mort, dans le milieu extracellulaire sous la forme de DNF " fantômes ". Non résorbées par l'organisme, elles peuvent être suivies dans les différentes aires corticales où elles apparaissent successivement : d'abord le cortex transentorhinal et entorhinal, puis l'hippocampe (secteurs pyramidaux, avec respect au moins relatif du gyrus denté et du présubiculum). Les aires associatives sont ensuite touchées ; les aires primaires sont les dernières intéressées [24 , 36 , 41]. Des informations plus récentes laissent supposer que l'aire 19 (cortex visuel associatif) pourrait être affectée dès les premiers stades de la maladie [42]. On dispose de données bien moins précises sur la chronologie des lésions dans les noyaux sous-corticaux à l'exception

du noyau basal de Meynert [43], où des altérations neurofibrillaires sont présentes dès les premiers stades. Le dépôt diffus de peptide Aβ est être précédé ou accompagné de l'accumulation intracellulaire de peptide Aβ, une lésion bien analysée chez la souris transgénique [44].

Malgré le nombre considérable d'études neuropathologiques concernant la maladie d'Alzheimer, des chiffres incontestables de prévalence des lésions sont remarquablement peu nombreux : dans l'étude de Braak [39], critiquable du point de vue épidémiologique, des DNF étaient observées dans la moitié de la population dès l'âge de quarante-sept ans [45]. La prévalence ne cessait de croître ensuite pour atteindre 100 % chez les centenaires [46]. Celle des dépôts de peptide Aβ suivait une courbe voisine décalée de plusieurs décennies [45]. Ils étaient également constants chez les centenaires [47]. Nous manquons de données sur l'évolution temporelle des lésions. Apparaissent-elles en quelques mois au cours d'une période critique ? Sont-elles au contraire le résultat d'une progression lente mais inexorable. Peuvent-elles rester stables pendant des années, des décennies ? Régressent-elles parfois ? Les récents progrès de la neuroimagerie laissent espérer la réponse à ces questions dans un avenir proche.

**Les perspectives thérapeutiques telles qu'elles peuvent être suggérées par la neuropathologie**

La thérapeutique peut viser les *symptômes*, les mécanismes ou la cause de la maladie. Dans le premier cas, on tente de pallier les conséquences de la mort neuronale : c'est ainsi que la perte des neurones du noyau basal de Meynert provoque un déficit cholinergique que les traitements anticholinestérasiques actuels de la maladie d'Alzheimer cherchent à éviter. Différents types de greffe ont été envisagés et testés chez l'animal pour remédier ou prévenir la mort neuronale — mais il s'agit d'une méthode qui n'a pas été largement acceptée.

La compréhension, au moins partielle, des *mécanismes* lésionnels a ouvert une nouvelle voie thérapeutique visant à entraver les mécanismes biologiques responsables des dépôts de peptide Aβ ou de l'accumulation intracellulaire de protéine tau anormalement phosphorylée. L'hypothèse de la cascade amyloïde qui postule que la pathologie de la protéine tau est secondaire à l'accumulation du peptide Aβ est aujourd'hui presque universellement acceptée et a justifié toutes les tentatives visant à réduire sa production ou à augmenter sa clearance. Les inhibiteurs enzymatiques de la γ-secrétase sont difficiles à manier : la γ-secrétase intervient en effet dans le métabolisme de plusieurs protéines transmembranaires dont Notch, qui joue un rôle important dans les interactions cellulaires. Son inhibition pourrait donc avoir des effets secondaires importants. Des inhibiteurs de l'activité β-secretase (due à BACE 1 — beta amyloid cleaving enzyme) sont en développement et ont donné des résultats prometteurs chez les souris APP.

Des facteurs accroissant la clearance du peptide ont aussi été découverts. Les techniques immunologiques ont été les plus employées. Schenk et *al.* ont immunisé

l'une de ces lignées de souris (PDAPP) en leur injectant du peptide Aβ 42 synthétique par voie systémique. L'immunisation de souris jeunes prévint l'apparition des dépôts. L'immunisation tardive conduisit à l'élimination significative des dépôts déjà formés, du fait d'une activation microgliale efficace [20]. La régression de la pathologie était associée à une amélioration clinique [48]. L'étude de phase 1 du AN1792 (une combinaison d'Aβ 42 et d'adjuvant QS-21) mit en évidence des réactions secondaires — dont une méningo-encéphalite qui ne fut diagnostiquée post-mortem qu'après le début de la phase 2a, impliquant trois cents patients. Plusieurs autres cas d'encéphalite furent identifiés et conduisirent à interrompre l'étude, comme le détaille l'article de Dubois et al (ce numéro). L'examen post-mortem de patients vaccinés conclut à la rareté relative des dépôts de peptide Aβ (suggérant une régression des dépôts chez les patients, comme cela avait été observé dans le modèle murin) et à la persistance, au contraire, de l'angiopathie amyloïde et des altérations neurofibrillaires [49]. D'autres méthodes immunologiques sont aujourd'hui testées : immunoglobulines intraveineuses [50], immunisation passive [51], vaccination orale par un vecteur viral contenant l'ADN du peptide [52], utilisation d'un épitope C-terminal (qui favorise la séquestration du peptide Aβ dans le compartiment vasculaire) [53] ou au contraire d'un épitope N-terminal (qui ne stimule pas la réponse lymphocytaire T) [54]. Cependant, la perspective de prévenir ou de diminuer la pathologie de la protéine tau n'a pas été complètement abandonnée. Le lithium, par exemple, est un inhibiteur de la glycogène synthase kinase 3 (GSK 3) qui phosphoryle tau et a donné des résultats controversés chez la souris, qui n'ont pas empêché une tentative thérapeutique chez l'homme [55].

La *cause* de la maladie d'Alzheimer ne doit évidemment pas être confondue avec les lésions que l'on y observe. Elle n'est connue que dans le petit nombre de cas où une mutation de l'APP ou des présénilines a été mise en évidence. Ce sont ces cas que les souris transgéniques APP reproduisent. Dans les formes sporadiques, de très loin les plus fréquentes, la cause qui enclenche les mécanismes lésionnels demeure inconnue et donc inaccessible à toute tentative thérapeutique, préventive ou curative. Le modèle génétique est aveuglant et conduit à penser que, dans tous les cas, la maladie est provoquée par l'excès de production de peptide Aβ42. Dans les formes sporadiques, cette production excessive n'a jamais été prouvée et il pourrait aussi bien s'agir d'un défaut de clearance [56].

## CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer a deux composantes : l'accumulation de peptide Aβ et celle de protéines tau anormalement phosphorylée. Des lignées de souris transgéniques, exprimant pour certaines l'APP, pour d'autres la protéine tau, l'une et l'autre sous une forme mutée, ont démontré la relative indépendance des deux processus. La pathologie humaine témoigne pourtant de leur interaction par un mécanisme qui reste encore inconnu. Des résultats spectaculaires ont été obtenus chez la souris transgénique par la « vaccination » c'est-à-dire l'injection périphérique d'épitope

du peptide Aβ. Cette immunisation a conduit à la résorption ou à la prévention des dépôts. Ces résultats pourront-ils un jour s'appliquer à l'homme ? En d'autres termes, la pathologie tau est-elle totalement dépendante de l'anomalie du métabolisme du peptide Aβ ? Peut-on prévenir la maladie en prévenant les dépôts ? Les études en cours devraient rapidement apporter la réponse à cette question.

## BIBLIOGRAPHIE


[1] Hauw J.-J., Seilhean D., Piette F., Uchihara T., Duyckaerts C. — Les lésions de la maladie d'Alzheimer : de la morphologie à la biologie cellulaire. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1996, *180*, 1687-1701.

[2] Duyckaerts C., Dickson D. — Neuropathology of Alzheimer's disease, in Neurodegeneration : the molecular pathology of dementia and movement disorders, Sous la direction de Dickson D. *ISN Neuropath. Press*, Basel, p. 47-65, 2003.

[3] Delaère P., Duyckaerts C., He Y., Piette F., Hauw J.-J. — Subtypes and differential laminar distributions of βA4 deposits in Alzheimer's disease : relationship with the intellectual status of 26 cases. *Acta Neuropathol., (Berl)*, 1991, *81*, 328-335.

[4] Delaère P., Duyckaerts C., Masters C., Piette F., Hauw J.-J. — Large amounts of neocortical βA4 deposits without Alzheimer changes in a nondemented case. *Neurosci. Lett.*, 1990, *116*, 87-93.

[5] Joachim C.L., Morris J.H., Selkoe D.J. — Clinically diagnosed Alzheimer's disease : autopsy results in 150 cases. *Ann. Neurol.*, 1988, *24*, 50-6.

[6] Attems J., Jellinger K.A. — Only cerebral capillary amyloid angiopathy correlates with Alzheimer pathology-a pilot study. *Acta Neuropathol., (Berl)*, 2004, *107*, 83-90.

[7] Levy E., Carman M.D., Fernandez-Madrid I.J., Power M.D., Lieberburg I., Van duinen S.G. *et al.* — Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*, 1990, *248*, 1124-6.

[8] Blanchard V., Moussaoui S., Czech C., Touchet N., Bonici B., Planche M. *et al.* — Time sequence of maturation of dystrophic neurites associated with Abeta deposits in APP/PS1 transgenic mice. *Exp. Neurol.*, 2003, *184*, 247-263.

[9] Casas C., Sergeant N., Itier J.M., Blanchard V., Wirths O., Van der kolk N. *et al.* — Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. *Am. J. Pathol.*, 2004, *165*, 1289-300.

[10] Kidd M. — Paired helical filaments in electron microscopy in Alzheimer's disease. *Nature*, 1963, *197*, 262-268.

[11] Brion J.P., Passareiro H., Nunez J., Flament-Durand J. — Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch. Biol. (Brux)*, 1985, *95*, 229-235.

[12] Goedert M., Spillantini M.G., Potier M.C., Ulrich J., Crowther R.A. — Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats : differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *Embo. J.*, 1989, *8*, 393-9.

[13] Delacourte A., Buee L. — Tau pathology : a marker of neurodegenerative disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, 2000, *13*, 371-376.

[14] Duyckaerts C., Kawasaki H., Delaère P., Rainsard C., Hauw J.-J. — Fiber disorganization in the neocortex of patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 1989, *15*, 233-247.

[15] Braak H., Braak E. — Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1988, *14*, 39-44.

[16] He Y., Delaere P., Duyckaerts C., Wasowicz M., Piette F., Hauw J.J. — Two distinct ubiquitin immunoreactive senile plaques in Alzheimer's disease : relationship with the intellectual status in 29 cases. *Acta Neuropathol.*, 1993, *86*, 109-16.

[17] Arends Y.M., Duyckaerts C., Rozemuller J.M., Eikelenboom P., Hauw J.-J. — Microglia, amyloid and dementia in Alzheimer disease. A correlative study. *Neurobiol. Aging*, 2000, *21*, 39-47.

[18] Mcgeer P.L., Akiyama H., Itagaki S., Mcgeer E.G. — Complement activation in amyloid plaques in Alzheimer's dementia. *Neurosci. Letters*, 1989, *107*, 341-346.

[19] Dickson D.W., Lee S.C., Mattiace L.A., Yen S.C., Brosnan C. — Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *Glia.*, 1993, *7*, 75-83.Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T. *et al.* — Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, *400*, 173-177.

[20] Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., *et al.* — Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, *400*, 173-177.

[21] Uchihara T., Duyckaerts C., He Y., Kobayashi K., Seilhean D., Amouyel P. *et al.* — ApoE immunoreactivity and microglial cells in Alzheimer's disease brain. *Neurosci. Lett.*, 1995, *195*, 5-8.

[22] Duyckaerts C., Hauw J.-J., Bastenaire F., Piette F., Poulain C., Rainsard V. *et al.* — Laminar distribution of neocortical plaques in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1986, *70*, 249-256.

[23] Delatour B., Blanchard V., Pradier L., Duyckaerts C. — The innervation of senile plaques : a link between amyloid and neurofibrillary pathology ? in Alzheimer's disease and related disorders. Annual 2004. Sous la direction de Gauthier S., Scheltens P., Cummings J. L. Martin Dunitz, London. p. 1-19, 2003.

[24] Metsaars W.P., Hauw J.J., Welsem M.E., Duyckaerts C. — A grading system of Alzheimer disease lesions in neocortical areas. *Neurobiol. Aging*, 2003, *24*, 563-572.

[25] Gomez-Isla T., Hollister R., West H., Mui S., Growdon J.H., Petersen R.C. *et al.* — Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1997, *41*, 17-24.

[26] Grignon Y., Duyckaerts C., Bennecib M., Hauw J.-J. — Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol., (Berl)*, 1998, *95*, 395-406.

[27] Terry R.D., Peck A., Deteresa R., Schechter R. — Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.*, 1981, *10*, 184-192.

[28] Duyckaerts C., Llamas E., Delaère P., Miele P., Hauw J.-J. — Neuronal loss and neuronal atrophy. Computer simulation in connection with Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 1989, *504*, 94-100.

[29] Regeur L., Badsberg Jensen G., Pakkenberg H., Evans S.M., Pakkenberg B. — No global neocortical nerve cell loss in brains from patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol. Aging*, 1994, *15*, 347-352.

[30] Terry D., Masliah E., Hansen L.A. — Structural basis of the cognitive alterations in Alzheimer disease, in Alzheimer disease, Sous la direction de Terry R. D., Katzman R., Bick K.L., *Raven Press*, New York. p. 179-196, 1994.

[31] Scheff S.W., Sparks L., Price D.A. — Quantitative assessment of synaptic density in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1993, *34*, 356-61.

[32] Masliah E., Terry R.D., Deteresa R.M., Hansen L.A. — Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease. *Neurosci. Lett.*, 1989, *103*, 234-239.

[33] Boncristiano S., Calhoun M.E., Howard V., Bondolfi L., Kaeser S.A., Wiederhold K.H. *et al.* — Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in APP23 transgenic mice. *Neurobiol. Aging*, 2005, *26*, 607-13.

[34] Dickson D.W., Crystal H.A., Bevona C., Honer W., Vincent I., Davies P. — Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly. *Neurobiol. Aging*, 1995, *16*, 285-304.

[35] Thal D.R., Rub U., Orantes M., Braak H. — Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 2002, *58*, 1791-1800.

[36] Braak H., Braak E. — Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1991, *82*, 239-259.

[37] Braak H., Duyckaerts C., Braak E., Piette F. — Neuropathological staging of Alzheimer-related changes correlates with psychometrically assessed intellectual status, in *Alzheimer's disease : advances in clinical and basic research*, Sous la direction de Corain B., Iqbal K., Nicolini M., Winblad B., Wisniewski H., Zatta P., John Wiley & Sons, Chichester. p. 131-137, 1993.

[38] Hardy J. — An 'anatomical cascade hypothesis' for Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 1992, *15*, 200-201.

[39] Braak H., Braak E. — Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol. Aging*, 1997, *18*, 351-357.

[40] Duyckaerts C., Hauw J.-J. — Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population : can we know ? *Neurobiol. Aging*, 1997, *18*, 362-369.

[41] Delacourte A., David J.P., Sergeant N., Buee L., Wattez A., Vermersch P. *et al.* — The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999, *52*, 1158-1165.

[42] Mckee A.C., Au R., Cabral H.J., Kowall N.W., Seshadri S., Kubilus C.A. *et al.* — Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2006, *65*, 621-30.

[43] Sassin I., Schultz C., Thal D.R., Rub U., Arai K., Braak E. *et al.* — Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 2000, *100*, 259-69.

[44] Langui D., Girardot N., El hachimi H., Allinquant B., Blanchard V., Pradier L. *et al.* — Subcellular topography of neuronal A-beta peptide in APPxPS1 transgenic mice. *Am. J. Pathol.*, 2004, *165*, 1465-1477.

[45] Duyckaerts C., Hauw J.-J. — Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population : can we know ? *Neurobiol. Aging*, 1997, *18*, 362-9 discussion 389-92.

[46] Hauw J.-J., Vignolo P., Duyckaerts C., Beck M., Forette F., Henry J.F. *et al.* — Étude neuropathologique de 12 centenaires : la fréquence de la démence sénile de type Alzheimer n'est pas particulièrement élevée dans ce groupe de personnes très agées. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1986, *142*, 107-115.

[47] Delaere P., He Y., Fayet G., Duyckaerts C., Hauw J.J. — Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old : an immunocytochemical study of 20 French centenarians. *Neurobiol. Aging*, 1993, *14*, 191-4.

[48] Janus C., Pearson J., McLaurin J., Mathews P.M., Jiang Y., Schmidt S.D. *et al.* — A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, *408*, 979-82.

[49] Nicoll J.A., Barton E., Boche D., Neal J.W., Ferrer I., Thompson P. *et al.* — Abeta species removal after abeta42 immunization. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, *65*, 1040-8.

[50] Solomon B. — Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2007, *9*, 79-85.

[51] Gardberg A.S., Dice L.T., Ou S., Rich R.L., Helmbrecht E., Ko J. *et al.* — Molecular basis for passive immunotherapy of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007, *104*, 15659-64.

[52] Mouri A., Noda Y., Hara H., Mizoguchi H., Tabira T., Nabeshima T. — Oral vaccination with a viral vector containing Abeta cDNA attenuates age-related Abeta accumulation and memory deficits without causing inflammation in a mouse Alzheimer model. *Faseb J.*, 2007, *21*, 2135-48.

[53] Gray A.J., Sakaguchi G., Shiratori C., Becker A.G., Lafrançois J., Aisen P.S., *et al.* — Antibody against C-terminal Abeta selectively elevates plasma Abeta. *Neuroreport*, 2007, *18*, 293-6.

[54] Moretto N., Bolchi A., Rivetti C., Imbimbo B.P., Villetti G., Pietrini V. *et al.* — Conformation-sensitive antibodies against alzheimer amyloid-beta by immunization with a thioredoxin-constrained B-cell epitope peptide. *J. Biol. Chem.*, 2007, *282*, 11436-45.

[55] Zhu X., Avila J., Perry G., Smith M.A. — Treating the lesions, not the disease. *Am. J. Pathol.*, 2007, *170*, 1457-9.

[56] Farris W., Schutz S.G., Cirrito J.R., Shankar G.M., Sun X., George A. *et al.* — Loss of neprilysin function promotes amyloid plaque formation and causes cerebral amyloid angiopathy. *J. Neurosci.*, 2007, *27*, 2866-2875.

## DISCUSSION

**M. Bernard PESSAC**

*Quelle(s) est(sont) la(es) relation(s) entre le peptide neurotoxique et le type neuronal affecté ?*

Le rôle directement toxique du peptide Aβ sur le neurone est discuté. D'après l'hypothèse de la cascade amyloïde, c'est l'accumulation de peptide Aβ qui provoque la mort neuronale à la suite d'une série de réactions. Cette hypothèse peut sembler confortée par les données obtenues à partir de cultures cellulaires : *in vitro*, en effet, le peptide Aβ, probablement oligomérisé, ou certains de ses fragments, provoque la mort cellulaire. Chez l'homme, les dépôts de peptide Aβ sont parfois abondants dans des régions où aucun signe de mort neuronale n'est visible. La dégénérescence neurofibrillaire, c'est-à-dire l'agrégation intracellulaire de protéine tau anormalement phosphorylée, constitue-t-elle, dans ces conditions, une étape de la neurotoxicité ? Le rapport entre l'accumulation de peptide Aβ et la dégénérescence neurofibrillaire reste encore aujourd'hui mal compris. La simple surproduction d'APP humaine mutée chez la souris transgénique ne suffit pas à déclencher la pathologie neurofibrillaire. On peut aussi rappeler que les données actuelles laissent penser que les dégénérescences neurofibrillaires précèdent chez

l'homme les dépôts de peptide Aβ. Peut-on définir un type neuronal sélectivement affecté ? Les cellules pyramidales de taille moyenne de l'hippocampe ou de la couche III de l'isocortex apparaissent particulièrement vulnérables ; elles sont glutamatergiques. Mais les neurones du noyau basal de Meynert, multipolaires et cholinergiques, sont aussi lésés comme le sont les cellules pigmentées noradrénergiques du locus coeruleus. Il n'y a donc pas de population neuronale spécifiquement vulnérable.

**M. Bernard LECHEVALIER**

*Quel est le rapport entre l'artériopathie (angiopathie) amyloïde cérébrale qui se manifeste par des hémorragies cérébrales à répétition chez les personnes âgées et la maladie d'Alzheimer, plus spécialement l'angiopathie dyshorique, observée microscopiquement dans les régions postérieures du cerveau. S'agit-il de la même substance amyloïde Aβ 42 ?*

L'analyse du peptide Aβ dans les plaques séniles et dans la paroi des vaisseaux, et la production de nouveaux modèles transgéniques ont permis d'élucider, au moins en partie, les rapports entre l'angiopathie amyloïde et la maladie d'Alzheimer. L'une et l'autre sont souvent associées puisque la présence de peptide Aβ dans les parois vasculaires est avérée dans la très grande majorité des cas de maladie d'Alzheimer. Cependant, chez certains patients, c'est la pathologie vasculaire qui est prédominante ; la multiplication des hémorragies ou des infarctus de petite taille est la cause directe de la démence. C'est le cas, par exemple, au cours de la mutation Hollandaise (Glu693Gln). À la différence de ce qui est observé dans les plaques séniles (où le peptide Aβ long de 42 acides aminés constitue le précipité initial), la paroi des vaisseaux s'enrichit en peptide Aβ40. Chez les souris transgéniques qui surexpriment l'APP humain affecté par la mutation hollandaise Glu693Gln, la sécrétion du peptide Aβ40 est particulièrement élevée [1]. Ce peptide, plus soluble que le peptide Aβ42, précipite plus lentement dans le parenchyme et peut donc être drainé vers les vaisseaux dans la paroi desquels il s'accumule — reproduisant le phénotype de l'angiopathie amyloïde. Des plaques séniles parenchymateuses, analogues à celles qui sont observées dans la maladie d'Alzheimer peuvent être observées si, outre le premier gène muté — APP Glu693Gln —, le gène humain muté de la préséniline est cotransfecté. Ce nouveau transgène augmente la quantité de peptide Aβ42 produit. Celui-ci précipite dans le parenchyme avant d'atteindre les vaisseaux ce qui explique que les plaques parenchymateuses soient abondantes dans ce nouveau modèle. Il apparaît donc que c'est la balance Aβ42/Aβ40 qui détermine au moins en partie le tropisme du peptide Aβ pour le parenchyme (concentration élevée d'Aβ42 peu soluble) ou pour les vaisseaux (concentration élevée d'Aβ40 plus soluble).

**M. Jacques CAEN**

*Existe-t-il des modéles animaux autres que les souris transgéniques pour apprécier comment les différents neurones résistent ou pas à la toxicité du peptide de 42 acides aminés. L'environnement neuronal a-t-il un rôle à jouer ? Comment s'opère l'addition de deux acides aminés (quels sont-ils ?) au peptide de 40 acides aminés transmembranaires ?*

De nombreux modèles animaux ont été proposés avant l'avènement des souris transgéniques : toxiques ou lésionnels, par exemple, à l'époque où l'hypothèse cholinergique faisait jouer un rôle central à la destruction du noyau basal de Meynert qui assure

l'innervation cholinergique de l'isocortex ; spontanés surtout, car des dépôts de peptide Aβ ont été observés dans de nombreuses espèces de mammifères, du vieux chien au vieil ours. En France, le lémurien, un primate prosimien, a été particulièrement étudié. L'avantage du modèle spontané — l'absence de surexpression artificielle d'un protéine humaine mutée — est contrebalancé par ses inconvénients : approche principalement descriptive, nécessitant un temps d'élevage prolongé, les altérations n'apparaissant que chez les animaux âgés. Aucune étude systématique n'a, à ma connaissance, tenté de déterminer si certaines espèces étaient totalement dépourvues de dépôt de peptide Aβ. L'environnement neuronal joue-t-il un rôle dans la pathogénie ? Sans aucun doute : l'astrocyte entoure la plaque de nombreux prolongements ; la cellule microgliale est au contact de la substance amyloïde qu'elle phagocyte (ou selon une autre hypothèse qu'elle produit à partir du dépôt de peptide Aβ). Il est cependant bien établi aujourd'hui que la production neuronale de peptide Aβ suffit à reproduire les lésions amyloïdes. Il ne semble pas que la neuroglie sécrète le peptide. Le clivage de l'extrémité C-terminale de l'APP par le complexe gamma-secrétase produit le peptide Aβ42 ou 40 — le premier se termine par les acides aminés isoleucine et alanine qui suivent les deux valines qui terminent le peptide Aβ40. La raison pour laquelle ce clivage peut se produire à deux endroits différents et la régulation de cette coupure différentielle ne sont pas connues. La possibilité d'un ajout de deux acides aminés supplémentaires au peptide Aβ40 qui serait initialement produit n'est pas retenue aujourd'hui.

**M. René MORNEX**

*Cette excellente analyse physiopathologique ouvre-t-elle des voies d'explication de l'augmentation de la prévalence dans ces trente dernières années ?*

La prévalence de la maladie a sans aucun doute augmenté avec le vieillissement de la population. Il est généralement admis que ce n'est pas le cas de son incidence, à âge égal. Cette question permet de signaler que la maladie d'Alzheimer a un passé prestigieux. Parmi ses victimes célèbres, citons Emmanuel Kant, Joseph Haydn, ou Lucullus, général Romain fameux dont la biographie figure dans les Vies Parallèles de Plutarque : " Lucullus eut l'entendement perdu et bouché, de sorte que, de son vivant même, son frère dut administrer sa fortune ".

**M. Jean-Pierre NICOLAS**

*L'élimination des produits de dégradation de l'APP (en particulier de l'Aβ42 trouvé dans les plaques séniles) peut être réalisée par trois voies : enzymatique, vasculaire et par le liquide céphalorachidien. Avec l'âge, la vitesse de renouvellement du LCR diminue de façon importante. Pensez-vous que cela puisse jouer un rôle dans la genèse de la maladie ?*

La production du peptide Aβ a sans doute fait l'objet d'un nombre plus grand d'études que son élimination, qui pourrait pourtant être un facteur étiologique important. On admet aujourd'hui, à la suite des travaux de Roy Weller et de son équipe, que le peptide est drainé dans les espaces de Virchow-Robin qui communique avec les espaces sous-arachnoïdiens. Au cours de la maladie d'Alzheimer, la concentration du peptide Aβ42 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) diminue, contrairement à ce que l'on pourrait attendre. Cette baisse est généralement attribuée à l'effet des dépôts constitués qui capteraient le peptide Aβ42 secrété par les neurones. L'hypothèse d'une diminution de la

clearance provoquée par une réduction du débit du LCR est très intéressante et n'a, à ma connaissance, jamais été soulevée ; elle mériterait d'être explorée.

**M. François-Bernard MICHEL**

*A-t-il été observé, au stade initial des lésions locales, un processus inflammatoire (activation de cytokines) ?*

Cette question permet de considérer un chapitre important de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer et d'envisager les tentatives thérapeutiques qu'elle a suscitées. La cellule microgliale (terme qu'on peut utiliser ici comme synonyme de macrophage) qui accompagne toujours le dépôt amyloïde du cœur de la plaque sénile secrète des cytokines et provoque l'apparition d'une réaction inflammatoire humorale en l'absence de lymphocytes. Cette inflammation à bas bruit, focalisée à la plaque sénile, a été considérée comme potentiellement toxique et a justifié l'utilisation de thérapeutiques anti-inflammatoires qui n'ont jamais fait la preuve de leur utilité. Le rôle de la cellule microgliale a été débattu : elle a été naguère jugée responsable de la transformation amyloïde du peptide Aβ ; on a pu penser, au contraire, qu'elle résorbait les fibrilles d'amyloïde. L'hypothèse de Dale Schenk, qu'on puisse stimuler les macrophages pour résorber les plaques séniles en provoquant une immunisation contre le peptide Aβ (la " vaccination "), s'est révélée exacte au moins chez la souris transgénique et laisse penser qu'une partie des réactions inflammatoires soit bénéfique.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 323-332, séance du 12 février 2008

# La maladie d'Alzheimer : aspects cellulaires et moléculaires

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer. Précurseur de la protéine beta-amyloide. Protéine Tau. Phosphorylation.

# *Alzheimer's disease : cellular and molecular aspects*

Key-words (Index Medicus) : Alzheimer disease. Amyloide beta-protein precursor. Tau protein. Phosphorylation

Jean-Noël OCTAVE* et Nathalie PIERROT*

**RÉSUMÉ**

*La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence, de deux types de lésions dans le cerveau : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles. La coexistence de ces deux lésions est indispensable pour confirmer le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer. Leur caractérisation biochimique a permis d'identifier les protéines majeures qui les composent. Les dégénérescences neurofibrillaires contiennent la protéine tau hyperphosphorylée, et les plaques séniles un noyau de peptide amyloïde provenant du métabolisme de son précurseur. L'analyse biochimique de ces protéines dans des modèles cellulaires spécifiques a permis de montrer que la phosphorylation du précurseur du peptide amyloïde et de la protéine tau constitue un lien biochimique entre les deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Dans les neurones, cette phosphorylation est réalisée par des protéines kinases qui peuvent être activées par le calcium. Dès lors, il est important de contrôler l'homéostasie calcique neuronale et d'éviter toute augmentation de la concentration cytosolique en calcium.*

**SUMMARY**

*Alzheimer's disease is characterized by the presence of neurofibrillary tangles and senile plaque in the brain. Both disorders must be present in order to confirm a clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurofibrillary tangles contain hyperphosphorylated microtubule-associated protein tau, while senile plaque contains a core of amyloid peptide derived from its precursor. Phosphorylation of both amyloid precursor protein and tau represents a biochemical link between the two characteristic lesions of Alzheimer's disease.*

* Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale, Université catholique de Louvain, FARL 5410, Avenue Hippocrate 54 B-1200 Bruxelles.

*Tirés-à-part* : Professeur Jean-Noël Octave, même adresse.
*Article reçu et accepté le 11 février 2008.*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 323-332, séance du 12 février 2008

# LES PROTÉINES DES LÉSIONS CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

## La protéine tau hyperphosphorylée des dégénérescences neurofibrillaires

L'examen neuropathologique du cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer révèle deux types de lésions caractéristiques : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles. Les premières sont constituées de paires hélicoïdales de filaments contenant la protéine tau [1]. Celle-ci est une protéine neuronale associée aux microtubules. Tau joue un rôle essentiel dans le maintien du réseau microtubulaire utilisé par le neurone pour le transport vésiculaire du flux axoplasmique. Le gène de la protéine tau est localisé sur le chromosome 17 humain. Par épissage alternatif, ce gène donne naissance à différents ARN messagers traduits en six protéines différentes. En conditions physiologiques, les protéines tau sont des phospho-protéines solubles. En revanche, dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les protéines tau s'organisent en paires hélicoïdales de filaments insolubles. L'analyse biochimique montre que les protéines tau du cerveau pathologique sont hyperphosphorylées sur de nombreux résidus sérines et thréonines [2].

La glycogène synthase kinase 3 β (GSK3β) est capable de phosphoryler la majorité des résidus sérines et thréonines des protéines tau hyperphosphorylées[3]. D'autres kinases phosphorylent aussi ces sites, notamment la Cycline-dépendante kinase 5 (Cdk5). Les protéines tau hyperphosphorylées non seulement dissocient les microtubules et ne sont donc plus capables de les stabiliser, mais de plus s'organisent en paires hélicoïdales de filaments. Ceci a pour conséquence une perturbation très importante du flux axoplasmique, à un point tel qu'un neurone contenant des dégénérescences neurofibrillaires est destiné à mourir. Il existe d'ailleurs une excellente corrélation entre le nombre de dégénérescences neurofibrillaires dans certaines régions du cerveau et la sévérité du syndrome démentiel.

## Le précurseur du peptide amyloïde des plaques séniles

Les plaques séniles sont des lésions sphériques extracellulaires contenant un noyau de substance amyloïde dont le constituant majeur est le peptide Aβ[4]. Ce peptide amyloïde, de 39-43 acides aminés, provient d'un précurseur plus grand : le précurseur du peptide amyloïde ou APP (Amyloid Precursor Protein) [5]. Le gène de l'APP est localisé sur le chromosome 21 humain. L'épissage alternatif de ce gène fournit différents ARN messagers qui sont traduits en dix isoformes de l'APP contenant de 365 à 770 acides aminés. Les neurones synthétisent essentiellement l'APP contenant 695 acides aminés (APP695). Cette protéine est une protéine membranaire qui ne comporte qu'un seul domaine transmembranaire (Figure 1). La séquence du peptide amyloïde Aβ est partiellement transmembranaire et partiellement extracellulaire (Figure 1). L'analyse biochimique de l'APP a permis d'identifier différents

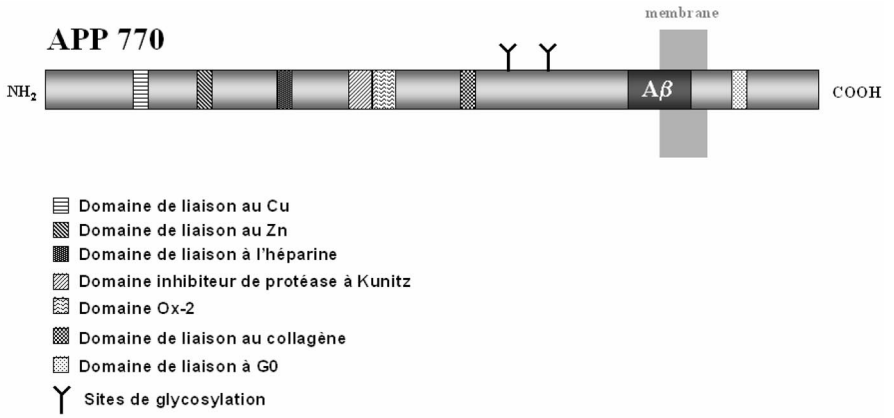



FIGURE 1. — Représentation schématique de la structure et des domaines fonctionnels de l'APP770.

domaines de la protéine. Certaines isoformes de l'APP sont des inhibiteurs de protéases à sérine et le domaine intracytoplasmique de l'APP est capable d'interagir avec la protéine Go (Figure 1). Ce même domaine intracytoplasmique est capable aussi d'interagir avec des protéines adaptatrices, telle la protéine Fe65. L'APP est capable d'interagir avec des ions tels que le $Cu^{++}$ ou le $Zn^{++}$, mais aussi avec l'héparine, les héparanes sulfates protéoglycans, ou avec des protéases (Figure 1). L'identification de ces différents domaines fait de l'APP une protéine particulièrement polyvalente, mais sa fonction essentielle reste inconnue [6].

## LE MÉTABOLISME CELLULAIRE DU PRÉCURSEUR DU PEPTIDE AMYLOIDE

### La voie catabolique non amyloïdogène du précurseur du peptide amyloïde

L'expression de l'APP par transfection cellulaire des ADN complémentaires correspondants et l'utilisation d'anticorps reconnaissant spécifiquement la protéine ont permis d'étudier le métabolisme de l'APP. Les cellules transfectées exprimant l'APP libèrent de la protéine soluble dans le milieu de culture. Celle-ci est reconnue par des anticorps dirigés contre la partie N-terminale de l'APP, mais non par des anticorps dirigés contre la partie C-terminale de la protéine. L'APP soluble extracellulaire est obtenue par clivage de la protéine transmembranaire au sein même de la séquence du peptide Aβ [7]. Ce clivage est réalisé par une activité α-sécrétase. L'α-sécrétase ne clive pas spécifiquement une séquence en acides aminés ; en revanche, elle est très sensible à la distance qui sépare le site de clivage du domaine transmembranaire de l'APP. Cette distance ne doit pas dépasser douze à treize acides aminés [8]. Des inhibiteurs de protéases, ajoutés au milieu extracellulaire de cellules exprimant l'APP, n'empêchent pas la production d'APP soluble. Ceci

suggère que le clivage effectué par l'α-sécrétase a lieu lors de l'acheminent intracellulaire de l'APP vers la membrane plasmique. Des protéases de la famille des désintégrines et métallo-protéases, telles ADMA10 et ADAM17, sont sans doute impliquées dans le clivage α-sécrétase de l'APP [9,10]. Le clivage de l'APP au sein même de la séquence du peptide Aβ empêche la formation de peptide amyloïde intact, celui qui se dépose dans le noyau amyloïde des plaques séniles. Cette voie catabolique de l'APP est donc appelée voie catabolique non amyloïdogène (Figure 2).

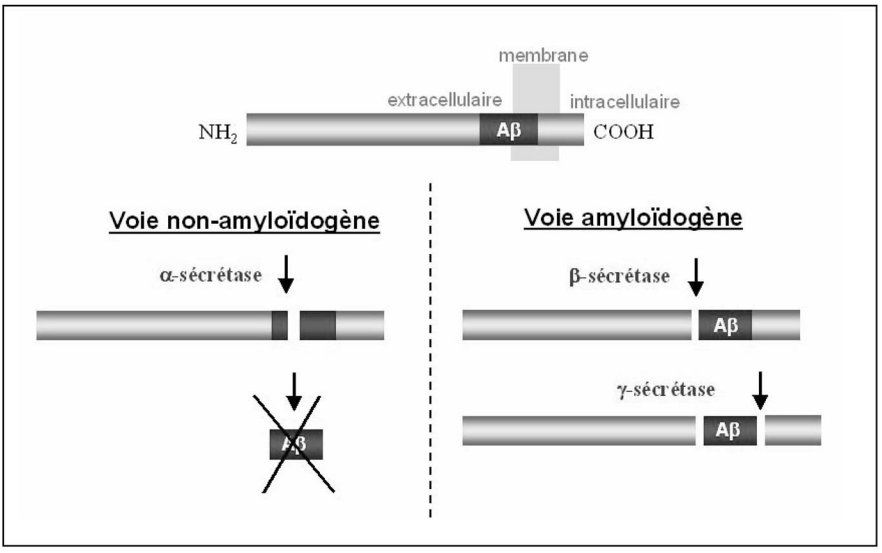



FIG. 2. — Les deux voies cataboliques de l'APP. La voie catabolique non amyloïdogène : clivage par l'α-sécrétase. La voie catabolique amyloïdogène : clivage par les β- et g-sécrétases.

**La voie catabolique amyloïdogène du précurseur du peptide amyloïde**

Parallèlement à la voie catabolique non amyloïdogène, les cellules transfectées qui expriment l'APP sont capables de produire du peptide amyloïde soluble extracellulaire[11]. Cela implique d'une part l'inhibition de l'activité α-sécrétase et, d'autre part, l'activation de deux autres protéases qui clivent l'APP et libérent le peptide Aβ. Du côté N-terminal du peptide amyloïde, le clivage est réalisé par une activité β-sécrétase. Cette activité est portée par la protéine BACE, une aspartyl protéase membranaire[12]. Ce clivage génère un fragment C-terminal de l'APP qui contient l'ensemble du peptide Aβ. Les fragments C-terminaux amyloïdogènes sont ensuite clivés par une activité g-sécrétase. Cette activité est portée par un complexe multiprotéique contenant au moins 4 protéines différentes, dont une préséniline qui joue un rôle essentiel dans ce clivage[13]. Ce double clivage de l'APP libère le peptide amyloïde intact dans le milieu extracellulaire (Figure 2).

L'APP utilise donc deux voies cataboliques distinctes (Figure 2) : une voie non amyloïdogène au cours de laquelle la protéine transmembranaire est clivée au sein du peptide amyloïde, la région N-terminale de la protéine étant ensuite libérée dans le milieu extracellulaire, et une voie catabolique amyloïdogène aboutissant à la sécrétion de peptide amyloïde soluble. Cette dernière voie catabolique, largement minoritaire, ne représente qu'un très faible pourcentage du métabolisme de l'APP. Le peptide amyloïde n'est pourtant pas un produit de dégradation anormal de l'APP.

## NEUROTOXICITÉ DU PEPTIDE AMYLOIDE

### Le peptide amyloïde soluble extracellulaire n'est pas toxique

Les cellules transfectées qui expriment l'APP humain ont fourni de nombreux renseignements sur le métabolisme de l'APP. Ces cellules produisent du peptide amyloïde à partir de son précurseur et ne montrent pourtant souvent aucun signe de toxicité. Il faut pourtant noter que les cellules transfectées de type fibroblastique largement utilisées sont fort différentes des neurones qui synthétisent l'APP cérébral et dégénèrent dans la maladie d'Alzheimer. La culture primaire de neurones embryonnaires permet d'étudier le métabolisme neuronal des protéines. L'utilisation de neurones d'origine humaine nécessite de disposer de cerveau embryonnaire. Pour des raisons éthiques, nous avons utilisé, comme d'autres, des neurones d'embryons de rat ou de souris. Ces neurones de rongeurs non transfectés produisent de l'APP endogène, mais très peu de peptide amyloïde puisqu'ils utilisent essentiellement la voie catabolique non amyloïdogène de l'APP (alpha-sécrétase). C'est sans doute la raison pour laquelle les rongeurs ne développent pas de plaques séniles. Ceci est probablement expliqué par de légères différences de séquence au niveau du peptide amyloïde entre les APP humains et de rongeurs. Pour exprimer l'APP humain dans des cultures primaires de neurones de rats ou de souris, nous avons utilisé des vecteurs d'origine virale [14]. Ceux-ci permettent l'expression de protéines humaines dans des cultures primaires de neurones de rats. Il devient donc possible d'étudier le métabolisme de l'APP humain dans les neurones, cellules qui sont directement impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Dans ces conditions, l'expression d'APP humain dans les neurones de rat en culture induit une importante neurotoxicité, contrairement à ce qui était observé dans des cellules transfectées. Néanmoins, le peptide amyloïde soluble produit dans le milieu de culture de neurones ou de cellules transfectées n'induit aucune toxicité. Le peptide amyloïde extracellulaire ne devient toxique pour les neurones lorsqu'il forme des oligomères ou des structures fibrillaires. La neurotoxicité induite par l'expression neuronale de l'APP n'est donc pas liée à la production de peptide amyloïde soluble extracellulaire [15].

### Le peptide amyloïde intraneuronal est neurotoxique

Contrairement aux cellules fibroblastiques transfectées, les neurones produisent des quantités détectables de peptide amyloïde intracellulaire. Dès l'apparition de peptide Aβ intracellulaire, leur survie diminue de façon très significative [15]. De plus, un inhibiteur fonctionnel de la g-sécrétase permet de réduire de manière importante la production de peptide Aβ intraneuronal et protège les neurones de la toxicité du peptide Aβ. Cette toxicité résulte de la formation, à l'intérieur des neurones, de trimères et tétramères d'Aβ. Ces petits oligomères sont à l'origine d'une neurotoxicité importante [16]. Dans différents modèles expérimentaux et chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, l'accumulation de peptide amyloïde intraneuronal parait être un événement précoce, à l'origine d'une perte neuronale significative.

## HOMEOSTASIE CALCIQUE ET MÉTABOLISME DU PRÉCURSEUR DU PEPTIDE AMYLOIDE

### Une augmentation de la concentration cytosolique en calcium provoque l'accumulation de peptide amyloïde intraneuronal

Dans tout type cellulaire, et particulièrement les neurones, il est essentiel de contrôler l'homéostasie calcique de manière stricte et rigoureuse. Dans des neurones en culture, une modification de la concentration cytosolique en calcium peut être provoquée par l'ouverture des canaux calciques dépendants du voltage, après dépolarisation par du potassium. Dans ces conditions expérimentales, une accumulation importante de peptide Aβ intraneuronal est mesurée [17]. Cette accumulation d'Aβ intraneuronal est précédée par la phosphorylation transitoire de l'APP695 sur la thréonine 668 [18]. Cette phosphorylation est indispensable à l'accumulation de peptide amyloïde intraneuronal.

### La phosphorylation : un lien biochimique entre les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires

À la suite de l'élévation de la concentration cytosolique en calcium, l'activation des protéines kinases GSK3β et Cdk5 augmente non seulement la phosphorylation de l'APP695 sur la thréonine 668 mais induit également la phosphorylation transitoire de la protéine tau sur les résidus serines 396 et 404. Dans les paires hélicoïdales de filaments, la protéine tau est phosphorylée sur ces résidus. Dès lors, la phosphorylation des protéines tau et APP dans des neurones en culture, résultant d'une modification de la concentration cytosolique en calcium, est capable d'induire des modifications biochimiques de deux protéines impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer. En effet, la protéine tau hyperphosphorylée est le constituant majeur des dégénérescences neurofibrillaires, alors que la phosphorylation de l'APP conduit à la production de peptide Aβ des plaques séniles.

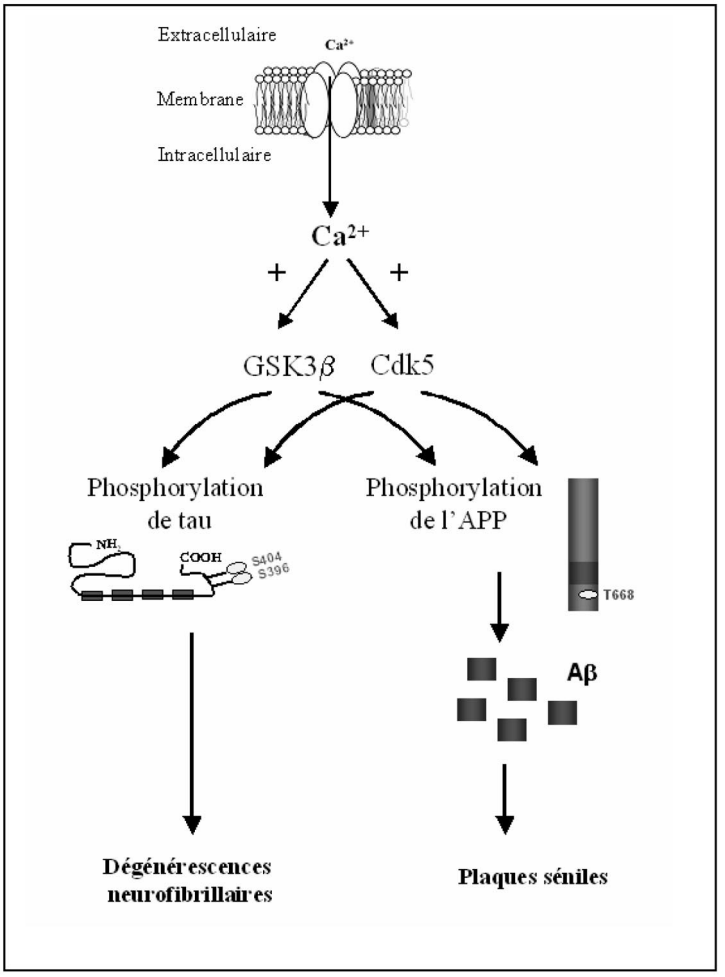



FIG. 3. — La phosphorylation des protéines neuronales tau et APP, résultant d'une augmentation de la concentration cytosolique en calcium, constitue un lien biochimique entre les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Le vieillissement est le facteur de risque essentiel associé au développement de la maladie d'Alzheimer. Au cours du vieillissement, une défaillance des mécanismes cellulaires régulant l'homéostasie calcique est souvent constatée. De plus, l'inflammation, l'excito-toxicité et le stress oxydatant associés au vieillissement cérébral contribuent eux aussi à augmenter la concentration cytosolique en calcium neuronal. Dans ces conditions, des protéines kinases telles que la GSK3β et la Cdk5 sont activées et phosphorylent différentes protéines dont les protéines tau et APP, conduisant à l'accumulation intraneuronale de protéine tau hyperphospho-

rylée et de peptide Aβ (Figure 3). Une phosphorylation anormale, liée à une perturbation de l'homéostasie calcique permet donc d'établir un lien biochimique entre les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles de la maladie d'Alzheimer. Dès lors, la poursuite du développement de molécules capables de contrôler pharmacologiquement la concentration cytosolique en calcium neuronal pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Brion J.P., Couck A.M., Passareiro E., Flament-Durand J. — Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease : an immunohistochemical study. *J. Submicrosc. Cytol.,* 1985, *17***,** 89-96.

[2] Reynolds C.H., Betts J.C., Blackstock W.P., Nebreda A.R. & Anderton B.H. — Phosphorylation sites on tau identified by nanoelectrospray mass spectrometry : differences *in vitro* between the mitogen-activated protein kinases ERK2, c-Jun N-terminal kinase and P38, and glycogen synthase kinase-3beta. *J. Neurochem.,* 2000, *74***,** 1587-1595.

[3] Hanger D.P., Hughes K., Woodgett J.R., Brion J.P., Anderton B.H. — Glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer's disease-like phosphorylation of tau : generation of paired helical filament epitopes and neuronal localisation of the kinase. *Neurosci. Lett.,* 1992, *147*, 58-62.

[4] Glenner G.G., Wong C.W. — Alzheimer's disease : initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* 1984, *120*, 885-890.

[5] Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A., Salbaum J.M., Masters C.L., Grzeschik K.H., Multhaup G., Beyreuther K., Muller Hill B. — The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature,* 1987, *325*, 733-736.

[6] Octave J.N. — The amyloid peptide precursor in Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.*, 1995, *6*, 287-316.

[7] Sch F.S., Keim P.S., Beattie E.C., Blacher R.W., Culwell A.R., Oltersdorf T., Mcclure D., Ward P.J. — Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science,* 1990, *248*, 1122-1124.

[8] Sisodia S.S. — Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1992, *89*, 6075-6079.

[9] Lammich S., Kojro E., Postina R., Gilbert S., Pfeiffer R., Jasionowski M., Haass C., Ahrenholz F. — Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A,* 1999, *96*, 3922-3927.

[10] Buxbaum J.D., Liu K.N., Luo Y., Slack J.L., Stocking K.L., Peschon J.J., Johnson R.S., Castner B.J., Cerretti D.P.,Black R.A. — Evidence that tumor necrosis factor alpha converting enzyme is involved in regulated alpha-secretase cleavage of the Alzheimer amyloid protein precursor. *J. Biol. Chem.*, 1998, *273*, 27765-27767.

[11] Haass C., Schlossmacher G., Hung A.Y., Vigo-Pelfrey C., Mellon A., Ostaszewski B.L., Lieberburg I., Koo E.H., Schenk D., Teplow D.B. — Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 1992, *359*, 322-325.

[12] Vassar R., Bennett B.D., Babu-Khan S., Kahn S., Mendiaz E.A., Denis P., Teplow D.B., Ross S., Amarante P., Loeloff R., Luo Y., Fisher S., Fuller J., Edenson S., Lile J., Jarosinski M.A., Biere A.L., Curran E., Burgess T., Louis J.C., Collins F., Treanor J., Rogers G., Citron M. — Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE [see comments], *Science*, 1999, *286*, 735-741.

[13] De strooper B. — Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin Generate an Active gamma-Secretase Complex. *Neuron*, 2003, *38*, 9-12.

[14] Macq A.F., Czech C., Essalmani R., Brion J.P., Maron A., Mercken L., Pradier L., Octave J.N. — The long term adenoviral expression of the human amyloid precursor protein shows different secretase activities in at cortical neurons and astrocytes. *J. Biol. Chem.*, 1998, *273*, 28931-28936.

[15] Kienlen-Campard P., Miolet S., Tasiaux B., Octave J.N. — Intracellular Amyloid-beta 1-42, but Not Extracellular Soluble Amyloid- beta Peptides Induces Neuronal Apoptosis. *J. Biol. Chem.,* 2002, *277*, 15666-15670.

[16] Pike C.J., Walencewicz A.J., Glabe C.G., Cotman C.W. — Aggregation-related toxicity of synthetic beta-amyloid protein in hippocampal cultures. *Eur. J. Pharmacol.,* 1991, *207*, 367-368.

[17] Pierrot N., Ghisdal P., Caumont A.S., Octave J.N. — Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J. Neurochem.*, 2004, *88*, 1140-1150.

[18] Pierrot N., Santos S.F., Feyt C., Morel M., Brion J.P., Octave J.N. — Calcium-mediated transient phosphorylation of tau and amyloid precursor protein followed by intraneuronal amyloid-beta accumulation. *J. Biol. Chem.,* 2006, *281*, 39907-39914.

## DISCUSSION

### M. Bernard PESSAC

*Quelle(s) est(sont) la(es) relation(s) entre le peptide neurotoxique et le type neuronal affecté ?*

Dans le modèle cellulaire utilisé, les neurones en culture sont des neurones corticaux de rat qui présentent une grande hétérogénéité. Un toxicité du peptide amyloïde a été également observée dans des cultures primaires de neurones hippocampe.

### M. Pierre DELAVEAU

*A-t-on des connaissances précises sur la phosphorylation excessive de la protéine Tau et les liaisons phosphoryle sont-elles riches en énergie ?*

La protéine tau est une phosphoprotéine dont de nombreux résidus sérine et thréonine sont phosphorylés en condition physiologique. Dans la maladie d'Alzheimer, c'est le nombre de résidus sérine et thréonine phosphorylés qui augmente, en particulier à proximité du domaine de tau qui interagit avec la tubuline. Les liaisons entre les groupements phosphates et les acides aminés phosphorylables sont de haute énergie, leur formation et leur hydrolyse sont catalysées par des protéine kinases et des protéine phosphatases, respectivement.

**M. Jean-Luc de GENNES**

*Pourquoi dans les trois premières présentations, n'a-t-il pas été fait allusion à la contribution, dans les mécanismes histologiques, des dépôts amyloïdes, des troubles métaboliques lipidiques ? Alors que la participation d'un isomère de l'ApoE, l'ApoE4 chez l'homme double la fréquence, à l'état hétérozygote, de la maladie d'Alzheimer tandis que les porteurs d'ApoE2 et ApoE3 diminuent nettement cette fréquence. En plus des mutations de l'adénosine triphosphate cassettes de liaison telles le SVP, celle de l'ABCK1 et ApoBCG1 sont nettement mises en cause dans les troubles de la décharge extracellulaire du polypeptide A$\beta$.*

Il existe effectivement un polymorphisme du gène codant l'apolipoprotéine E, à l'origine de l'existence de quatre allèles différents. Les personnes qui sont homozygotes pour l'allèle e4 du gène de l'ApoE ont environ dix fois plus de risque de développer la maladie d'Alzheimer. Étant donné que l'ApoE est de loin l'apolipoprotéine la plus abondante dans le cerveau, ceci indique clairement une relation entre la maladie d'Alzheimer et le métabolisme lipidique. De plus, les statines semblent capables de réduire la production de peptide amyloïde. Les mécanismes cellulaires à l'origine de ces observations doivent encore être élucidés.

**M. Michel BOUREL**

*Quels sont les apports physiopathologiques du fait de l'utilisation des cocultures (neurones, astrocytes, éventuellement cellules somatiques... ?), en dehors de l'allongement du temps d'observation ?*

L'avantage des cocultures de neurones et d'astrocytes ou de cellules microgliales est de pouvoir étudier l'influence de cellules gliales sur le métabolisme neuronal de protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer. De plus, on constate dans de nombreuses maladies neurodégénératives la présence d'une réaction de type inflammatoire, dans laquelle les cellules gliales jouent un rôle essentiel.

**M. Alain LARCAN**

*A la recherche des marqueurs biologiques sensibles et spécifiques, avez-vous connaissance de recherches récentes concernant le profil du transcriptome, portant sur les protéines du signal, c'est-à-dire des communications inter-cellulaires ? Je crois avoir lu que le profil de l'Alzheimer est caractéristique et différent de celui du Parkinson.*

L'analyse du transcriptome permet d'étudier, en une seule expérience, une différence de transcription de plusieurs milliers de gènes dans deux conditions expérimentales différentes. En particulier, on peut comparer un tissu contrôle avec un tissu pathologique. Cette méthode, extrêmement puissante, demande de nombreuses confirmations avant de pouvoir identifier des marqueurs spécifiques et sensibles. Une analyse des protéines (protéomique) entre deux échantillons permet également de dresser un profil de marqueurs à usage diagnostic. Ces méthodes permettront sans doute d'identifier un profil de marqueurs biochimiques utile au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 333-344, séance du 12 février 2008

# La maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques

MOTS-CLÉS : MALADIE D'ALZHEIMER/TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. ANTICHOLINESTÉRASIQUES. IMMUNOTHÉRAPIE.

# *Alzheimer's disease : therapeutic perspectives*

KEY-WORDS (Index Medicus) : ALZHEIMER DISEASE/DRUG THERAPY. CHOLINESTERASE INHIBITORS. IMMUNOTHERAPY.

Bruno DUBOIS*, Leonardo De SOUZA, Gilles ALLALI, Michel KALAFAT, Marie SARAZIN

**RÉSUMÉ**

*Les traitements de la maladie d'Alzheimer cherchent aujourd'hui à compenser les déficits biochimiques identifiés dans le cerveau des patients. Il s'agit de traitements purement symptomatiques. Pour l'essentiel, ils visent à restaurer le déficit cholinergique. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont montré une efficacité modeste mais réelle sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et l'appréciation clinique globale. Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques sont réservés aujourd'hui aux formes plus évoluées. Les traitements à venir pourraient être curatifs, en agissant notamment sur la cascade amyloïde, qu'il s'agisse des inhibiteurs des sécrétases bêta et gamma ou qu'il s'agisse de l'immunothérapie. Des essais vont débuter dans les mois qui viennent, ouvrant des perspectives nouvelles.*

**SUMMARY**

*Current treatments for Alzheimer's disease aim to compensate for biochemical deficits in the brain. They are purely symptomatic and restore the central cholinergic deficit. Acetylcholinesterase inhibitors have modest but significant efficacy on cognitive disorders, activities of daily living, and the global clinical impression. Glutaminergic receptor antagonists are used for more advanced forms. Future treatments may be curative, acting specifically on the amyloid cascade. Secretase inhibitors and immunotherapy are in the pipeline. Trials will begin within a few months and will open up new perspectives.*

* Centre des Maladies Cognitives et Comportementales et Inserm U 610, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

*Tirés-à-part* : Professeur Bruno DUBOIS, même adresse.
*Article reçu et accepté le 11 février 2008.*

La maladie d'Alzheimer touche 860 000 français et plus de 200 000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués chaque année. Selon les prévisions de l'Insee, près de 1,3 million de personnes seront atteintes d'ici à 2020, soit un français de plus de soixante-cinq ans sur quatre. C'est la première cause de dépense de santé des français de plus de soixante-quinze ans, qui atteint un coût annuel de dix milliards d'euros, loin devant les maladies cardiovasculaires [1]. C'est dire qu'il est urgent de développer des traitements visant à ralentir le processus pathologique lui-même. Reculer l'âge de début, ne serait-ce que de un an, s'accompagnerait d'une diminution de la prévalence de 7 %, c'est-à-dire de plus de 60 000 patients ! [1] Cet article passe en revue la prise en charge actuelle de la maladie d'Alzheimer et les espoirs thérapeutiques qu'elle suscite.

Les données scientifiques actuelles permettent de rendre compte des pistes thérapeutiques qui s'ouvrent dans la maladie d'Alzheimer (Duyckaerts et Octave, *dans ce numéro*). Les lésions principales sont les dégénérescences neurofibrillaires ou DNF (altération de la structure des neurones, secondaires à une hyperphosphorylation anormale de protéines impliquées dans le transport axonal, appelées protéines tau) et les plaques amyloïdes (formées par les dépôts de peptide amyloïde libéré à partir d'un précurseur sous l'action des secrétases bêta et gamma) [2].

- les lésions débutent tôt dans la vie, puisqu'à cinquante ans il existe déjà des DNF au sein des régions temporales internes de la moitié de la population générale.
- Une longue phase asymptomatique précède donc la maladie clinique. Elle témoigne sans doute de processus cérébraux de compensation maintenant une fonction normale pendant plusieurs décennies. Les symptômes apparaissent donc tardivement, souvent après quatre-vingts ans et ils sont alors liés à la dégénérescence de systèmes de neurones biochimiquement caractérisés : cholinergiques, glutamatergiques, sérotoninergiques, somatostatinergiques...

Les médicaments actuels cherchent à compenser les déficits biochimiques identifiés. Ils sont purement symptomatiques et d'efficacité limitée, puisqu'ils visent à réparer l'un des anneaux d'une chaîne brisée à de nombreux autres endroits. Les médicaments d'avenir, en revanche, cherchent à bloquer la cascade biologique en intervenant :

- soit sur l'amyloïdogénèse par l'inhibition des sécrétases ou la désagrégation des plaques amyloïdes déjà formées (immunothérapie ou vaccin),
- soit sur la pathologie de la protéine tau par la préventive inhibition de sa phosphorylation anormale.

## LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

### Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La lésion massive des neurones cholinergiques du télencéphale basal, impliqués dans le phénomène de mémorisation, est à l'origine de l'hypothèse cholinergique dans la maladie d'Alzheimer [3] et du développement des molécules inhibant l'acétylcholinestérase.

Trois médicaments appartiennent à cette classe. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer :

- le Donepezil-Aricept (une prise par jour à 5 puis 10 mg),
- la Rivastigmine-Exelon (deux prises par jour à 1,5 puis 3 mg, dose qui peut être augmentée jusqu'à une posologie quotidienne totale de 12 mg),
- la Galantamine-Réminyl (deux prises par jour à 4 puis 8 mg, jusqu'à une dose quotidienne totale de 24 mg ; ou sous forme LP avec une prise par jour).

Quant à la Tacrine-Cognex, le premier traitement commercialisé, il n'est plus prescrit en raison d'un risque d'hépatotoxicité.

Ces médicaments sont symptomatiques, puisqu'ils n'interviennent pas sur le mécanisme étiopathogénique de la maladie, mais sur les conséquences de la perte d'une seule des classes neuronales affectées : le déficit cholinergique. Outre leur action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase, la Rivastigmine inhibe la butirylcholinestérase et la Galantamine a une action modulatrice allostérique sur les récepteurs nicotiniques. Les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché sont les mêmes pour les trois molécules : maladie d'Alzheimer de sévérités légère ou modérée. Les effets indésirables sont principalement liés à leurs propriétés cholinergiques : nausées, vomissements, diarrhées, crampes musculaires, bradycardie. Il est recommandé de faire un électrocardiogramme avant la mise en route du traitement, surtout chez les patients âgés et de l'instaurer à doses progressivement croissantes.

#### *Efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)*

L'évaluation de l'efficacité des IAChE doit tenir compte de plusieurs éléments : l'exploitation des seuls essais publiés ; la diversité des échelles utilisées pour mesurer les résultats fonctionnels ; le manque d'uniformité dans la présentation des résultats ; le manque de définition standard des effets indésirables et d'étude de leur impact socio-économique. Enfin et surtout, la pertinence des échelles utilisées reste à démontrer et il est souvent difficile d'estimer le lien entre significativité statistique et efficacité clinique. Les variables continues employées dans les essais concernant la maladie d'Alzheimer ont toutes des amplitudes importantes et une faible variation de score ne doit pas être forcément perçue comme ayant une pertinence clinique. Un consensus d'experts de la Food and Drug Administration, en 1989, a proposé

qu'une variation de quatre points de l'Alzheimer' Disease Assessment Scale — cog (ADAS-cog) soit considérée comme cliniquement pertinente.

Ces réserves faites, plusieurs essais thérapeutiques randomisés en double insu versus placebo ont montré l'effet bénéfique des trois molécules sur les symptômes cognitifs, psycho-comportementaux et fonctionnels de la maladie. La méta-analyse Cochrane, réalisée sur treize études randomisées menées en double insu contre placebo sur une durée de six à douze mois, a confirmé l'existence d'un bénéfice thérapeutique. Il existait un gain de 2,7 points en moyenne si l'on utilisait l'échelle cognitive de l'ADAS-cog et de 1,4 points lorsque le Mini Mental Status (MMS) était étudié [4]. Cette méta-analyse confirmait aussi l'existence d'un effet bénéfique sur le comportement et les activités de la vie quotidienne. Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre chacune des trois molécules. L'efficacité se maintient au moins deux ans, et même cinq dans certaines études comportant un suivi ouvert des patients [5]. Une autre méta-analyse a quantifié l'effet des IAChE sur les troubles neuropsychiatriques dans seize études randomisées et sur les données fonctionnelles dans dix-huit études [6]. Elle montre globalement une amélioration des échelles de la vie quotidienne sous IAChE de 0,1 écart type (ce qui reviendrait à prévenir deux mois de déclin par an chez un patient type) et de 1,7 points sur une échelle évaluant douze des symptômes neuropsychiatriques des démences, le « Neuropsychiatric Inventory ». Ces résultats sont statistiquement significatifs. Une méta analyse récente [7] a montré que les IAChE ont un effet favorable sur la charge et le temps consacrés à l'aide du patient.

### *Efficacité des IAChE selon les stades*

Les IAChE sont donc efficaces aux stades léger et modéré de la démence de type Alzheimer, mais leur effet bénéfique au stade prédémentiel n'a pas été démontré. Rappelons que les patients atteints de troubles cognitifs débutants sont inclus dans un cadre flou et hétérogène : le « Mild Cognitive Impairment » ou « MCI », anglicisme largement utilisé que l'on pourrait traduire par : « trouble cognitif léger ». Les essais conduits dans ce cadre n'ont pas été probants. Il est impossible de savoir si cela témoigne de l'absence d'efficacité des médicaments au stade prodromique de la maladie d'Alzheimer ou si leur effet ne peut être reconnu en raison de l'hétérogénéité des patients inclus dans le cadre du « MCI » [8].

### *Intérêt d'un traitement précoce*

Au cours des essais randomisés en double insu contre placebo, il a été montré, pour chacun des IAChE, que les patients qui avaient reçu initialement le placebo puis la molécule active n'atteignaient pas, à la fin de l'essai, les performances de ceux qui avaient bénéficié du traitement en premier lieu [9].

### *Efficacité au long cours*

Il n'est plus possible de proposer, pour des raisons éthiques, un groupe placebo dans les essais puisque l'efficacité des traitements a été démontrée. Les études en double insu contre les études en placebo les plus longues n'ont duré qu'un an [10, 11]. Deux études ouvertes de patients ayant participé aux études initiales avec le Donépézil [12] ou avec la Rivastigmine [13] ont été conduites pendant cinq ans. Elles ont montré une dégradation cognitive moindre que celle observée chez les patients non traités persistant au cours du temps. Enfin, un groupe de patients traités par IAChE et suivis pendant trois ans a été comparé à un groupe non traité [14]. Après trois ans, le risque d'entrer en institution était de 40 % chez les patients non traités et de 6 % chez les sujets traités (RR = 0.33 ; IC 95 %). On ne peut exclure, bien entendu, que cette différence soit liée à une surveillance et une prise en charge plus étroites.

### *Que retenir sur l'efficacité des IAChE ?*

En résumé, les IAChE ont une efficacité modeste mais réelle sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et l'appréciation clinique globale. Cette classe pharmacologique a également un impact sur les troubles psycho-comportementaux, notamment l'apathie, les hallucinations, les symptômes dépressifs, l'agitation et l'anxiété. L'effet symptomatique de ces médicaments n'est cependant pas à la hauteur de toutes les espérances, le système cholinergique ne sous-tendant pas l'ensemble des fonctions cognitives. Les effets observés consistent, au mieux, en l'amélioration mais surtout au maintien des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail et à un éveil comportemental pendant quelques mois. Ils n'empêchent pas la progression de la maladie, même s'ils peuvent en différer ou ralentir l'aggravation. Les IAChE n'entraînent pas d'effets indésirables graves. Ceux-ci sont généralement contrôlés par une posologie lentement progressive.

Une controverse récente sur l'intérêt de ces traitements a été alimentée par la difficulté d'apprécier leur pertinence clinique et leur bénéficie médico-économique. Les propositions du National Institute of Clinical Excellence (NICE) britannique ont jeté le trouble lorsqu'en mars 2005 cet organisme a recommandé leur abandon car le rapport coût/efficacité était jugé défavorable. Cette conclusion était fondée en partie sur l'étude AD 2000 [15]. L'étude n'avait pas montré de bénéfice médico-économique mais, en dépit de ses nombreuses limites méthodologiques, elle confirmait l'efficacité du traitement sur la cognition. Dans un rapport plus récent de novembre 2006, le NICE est revenu sur sa recommandation et a préconisé la prescription des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour les patients à un stade modéré de la maladie, sous certaines conditions [16].

Quoi qu'il en soit, les IAChE ont modifié l'image de la maladie. Le diagnostic est posé plus fréquemment et plus tôt qu'autrefois. Ils ont impliqué les médecins dans la prise en charge globale des patients et ont ansi généré une meilleure organisation des soins. Ils préparent, enfin, le terrain pour les traitements futurs. De nombreux

espoirs sont fondés sur les traitements à visée étiopathogénique, dont certains sont en phase III de développement et, bien entendu, sur la prévention.

### Les inhibiteurs des récepteurs glutamatergiques

La Mémantine est un antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA dont le mécanisme d'action reste discuté. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Selon le concept d'excitotoxicité, la mort des neurones peut être la conséquence de l'activité ou de l'hyperactivité des récepteurs NMDA. En fait, l'efficacité de la Mémantine n'est pas liée à l'inhibition de toxicité mais à une action purement symptomatique dont le mécanisme reste mal connu. Quoi qu'il en soit, la méta-analyse Cochrane des essais en double insu contre placebo avec ce médicament en a confirmé le bénéfice thérapeutique sur les fonctions cognitives et le déclin fonctionnel chez les patients aux stades modéré à sévère de la maladie d'Alzheimer. Le produit a reçu une AMM pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer ayant un MMS < 15. L'indication a été étendue plus récemment aux formes modérées à la suite de résultats d'une méta analyse de six études de phase III [17].

### Critères de choix des différents traitements

En France, il est actuellement recommandé d'utiliser un inhibiteur IAChE en cas de maladie d'Alzheimer probable aux stades léger à modéré (MMS compris entre 10 et 26) et d'associer le cas échéant, la Mémantine lorsque le patient arrive à un stade plus sévère (MMS < 15). Les deux classes médicamenteuses n'ont pas d'interaction « *in vitro*. » Elles peuvent être associées. Un essai thérapeutique en double insu contre placebo a montré un bénéfice (modeste) de la bithérapie pour les formes modérées de la maladie d'Alzheimer [18]. Deux IAChE ont une indication élargie : maladie d'Alzheimer associée à une maladie vasculaire cérébrale pour la Galantamine et démence associée à la maladie de Parkinson dans le cas de la Rivastigmine.

## LES FUTURS TRAITEMENTS

### Les perspectives thérapeutiques agissant sur la voie amyloïde

Une des hypothèses physiopathologiques de la maladie repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde dans laquelle la voie amyloïde pathogène joue un rôle central. Il existe des arguments en faveur d'un rôle central du peptide bêta-amyloïde : — les formes monogéniques, porteuses de mutations autosomales dominantes, sont toutes associées à une augmentation de la production du peptide Aβ ; — les patients trisomiques 21, porteurs de trois copies du gène précurseur de l'amyloïde, développent des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer à l'âge adulte ; et — les données des expérimentations animales chez les souris transgéniques confortent la neurotoxicité du peptide amyloïde.

De ce fait, plusieurs recherches sont en cours pour essayer d'enrayer la voie pathogène amyloïde. Trois pistes principales sont à l'étude :

### *Moduler la production du peptide Aβ*

Le peptide $A\beta_{1-42}$ est libéré après clivage par la secrétase bêta puis gamma à partir du précurseur de l'amyloïde (protéine transmembranaire neuronale). La gamma secrétase, complexe multiprotéique, est composée de la présélinine, de la nicastrine, de PEN et d'APH-1. Il faut donc développer une molécule qui ait une action spécifique sur la fonction catalytique de l'enzyme sans agir sur les autres fonctions physiologiques. Un premier inhibiteur de la gamma sécrétase, mis au point par les laboratoires LILLY, a été récemment testé en phase I et semble bien toléré [19]. Des inhibiteurs de la β-secrétase sont également à l'étude.

Enfin, une autre approche réside dans la stimulation de la voie non pathogène, qui vise à augmenter l'activité normale de l'alpha-secrétase afin d'éviter la libération du peptide Aβ 1-42, potentiellement pathogène.

### *L'inhibition de l'agrégation du peptide amyloïde, une fois produit*

Il s'agit ici d'empêcher la formation d'agrégat d'oligomères du peptide Aβ, après qu'il a été libéré par clivage des sécrétases β puis γ. Un essai thérapeutique de phase II est en cours avec l'Alzhemed, un glyco-amino-glycane qui pourrait fixer le peptide Aβ et donc empêcher la formation d'agrégats potentiellement toxiques.

Les ions métalliques $Cu^{2+}$ et $Zn^{2+}$ pourraient également être impliqués dans les mécanismes d'agrégation et de toxicité du peptide amyloïde. Une diminution significative des dépôts d'Aβ dans un modèle de souris transgéniques a été ainsi observée après 9 semaines de traitement avec le Cliokinol, chélateur de Cu/Zn passant la barrière hémato-encéphalique. Une étude de phase II / III avec le Cliokinol vient cependant d'être interrompue [20].

### *L'immunothérapie A-β*

- La démarche expérimentale

En 1996, Solomon a montré que des anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide Aβ42 non seulement inhibent son agrégation *in vitro* mais peuvent aussi resolubiliser des précipités fibrillaires de Aβ42 [21]. L'étude génomique de formes familiales autosomiques de maladie d'Alzheimer a permis d'identifier des mutations particulières du gêne codant pour le précurseur du peptide amyloïde (APP) ; l'une de ces mutations a été exploitée pour créer un modèle murin de maladie d'Alzheimer sur des souris transgéniques. Des plaques amyloïdes et des troubles de mémoire spatiale assez comparables à ceux observés chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont observés chez les souris. Schenk *et col.* [22] les ont immunisées avec un peptide Aβ 42 humain synthétique avant ou après qu'elles aient développé les lésions cérébrales (six ou onze semaines de vie). L'immunisation précoce évitait

l'apparition des plaques amyloïdes et l'immunisation tardive en freinait la progression. Il n'y avait ni complications immunologiques à distance (reins, cœur, etc.) ni lésions cérébrales adjacentes aux plaques. Janus *et col.* [23] ont montré, par la suite, que les performances des souris vaccinées s'amélioraient dans les tâches expérimentales de mémoire, en particulier spatiale. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette réponse favorable chez l'animal : l'activation de la microglie par le complexe antigène-anticorps, la solubilisation passive du complexe anticorps-antigène produit, la mobilisation des dépôts Aβ 42 par gradient de concentration vers la circulation systémique.

De ces études sur les souris transgéniques est née l'idée d'une sérothérapie ou d'une immunothérapie chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Rien, cependant ne permettait de prédire qu'un tel traitement puisse avoir les mêmes effets chez l'homme ; en effet, il n'y a pas chez l'homme de relation topographique démontrée entre les plaques séniles et les DNF et les souris transgéniques utilisées n'ont pas de DNF.

- Études précliniques

Le groupe de Schenk (laboratoire Wyeth) a ultérieurement testé l'immunogénicité et la toxicité d'un vaccin anti-Aβ 42 humain (agrégats d'Aβ 42 : AN1792) en injections répétées, sur différentes espèces animales. En raison de l'absence d'effet secondaire, l'agence de la santé des États-Unis d'Amérique (FDA) donnait son aval pour une expérimentation humaine.

- Phase 2 vaccinale

En accord avec différentes agences de contrôle sanitaire, en raison de la bonne tolérance de ce vaccin dans les études de phase 1 chez l'homme, les laboratoires Elan et Wyeth se sont engagés dans une étude de phase IIA. Elle avait pour objectifs de tester l'efficacité, le meilleur dosage et de vérifier la tolérance chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée. Cette étude internationale a débuté à partir de l'automne 2001 aux États-Unis et en Europe (Angleterre, Espagne, Suisse et France, où dix centres ont participé ; trois cent-soixante patients dont quatre vingt dix-sept français étaient inclus.) ; il était prévu qu'elle dure dix-huit mois et que six injections IM à dose unique soit effectuées, en double insu contre placebo. L'efficacité devait être évaluée selon des critères neuropsychologiques et d'imagerie (atrophie de l'hippocampe en Imagerie par Résonance Magnétique).

Mi-janvier 2002, les promoteurs annonçaient la suspension des injections à la suite de quatre cas de méningo-encéphalite vaccinale chez des patients ayant reçu l'AN1792. Fin février 2002, onze nouveaux cas apparaissaient (dans trois pays) et les injections étaient définitivement arrêtées. Le mécanisme de ces encéphalites sous AN1792 est encore inconnu. Même rare, un tel effet secondaire n'était pas exclu par analogie avec d'autres vaccinations [24]. Il faut espérer que le recours à des antigènes de taille réduite ou par l'immunisation passive permette la mise au point d'une immunothérapie efficace et sans danger.

• Conclusion

Les essais d'immunisation ont ouvert la voie aux thérapeutiques à visée préventive, freinatrice ou même curatrice de la maladie d'Alzheimer. Au stade actuel, l'utilité et la tolérance d'un vaccin anti-Aβ42 chez l'homme restent à démonter. Cette première déception permettra sans doute de progresser dans la connaissance de l'immunothérapie anti Aβ42.

**Perspectives thérapeutiques ciblées sur la protéine tau et les dégénérescences neurofibrillaires**

L'hyperphosphorylation de la protéine tau au cours de la maladie d'Alzheimer perturbe la fonction biologique normale de ces protéines. Cette perte de fonction peut être rétablie par la déphosphorylation à l'aide de phosphatases. De nombreux sites de phosphorylation ont été mis en évidence et de nombreuses kinases peuvent les phosophoryler : il s'agit en particulier de la glycogène cynthase kinase 3 bêta (GSK 3β), la cdc2-like kinase (cdk 5), la signal-regulating kinase-2 (ERK 2), la microtubule-affinity-regulating kinase (MARK), la protéine kinase A (PKA) [25]. Parmi celles-ci, les plus étudiées sont la GSK 3β et la cdk 5, au moins sur des modèles animaux. Mais il n'y a pas encore, à notre connaissance, d'étude clinique publiée ou en cours sur ces molécules.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Gallez C. — Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS). La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. 2005. Rapport nº 2454 (Assemblée nationale) et nº 466 (Sénat).

[2] Le livre vert de la maladie d'Alzheimer : état des lieux et perspectives. Production de l'Association France Alzheimer et maladies apparentées. Union Nationale des Associations Alzheimer. Réalisé à l'initiative de Jean Doudrich. HDI — Impression Presse du Louvre. Parution Mai 2006.

[3] Cummings JL., Barbea CK. — The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatric*, 1998, *6*, 64-78.

[4] Birks J. — Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2006, Issue 1. Art. nº CD005593.

[5] Bullock R., Touchon J., Bergman H., Gambina G., He Y., Rapatz G., Nagel J., Lane R. — Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, Aug, *21(8)*, 1317-27.

[6] Trinh NH., Hoblyn J., Mohanty S., Yaffe K. — Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease : a meta-analysis. *JAMA,* 2003, *289*, 210-216.

[7] Lingler JH., Martire LM., Schulz R. — Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials : a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.,* 2005, *53*, 983-990.

[8] Dubois B., Albert ML. — Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease ? *Lancet Neurol.*, 2004 Apr, *3(4)*, 246-8.

[9] Farlow M., Anand R., Messina J JR., Hartman R., Veach J. — A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.*, 2000, *44(4)*, 236-41.

[10] Mohs RC., Doody RS., Morris JC., Ieni JR., Rogers SL., Perdomo CA., Pratt RD. — A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*, 2001, *57*, 481-488.

[11] Winblad B., Engedal K., Soininen H., *et al.* — Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology,* 2001 Aug 14, *57(3)*, 489-95.

[12] Rogers SL., Doody RS., Pratt RD., Ieni JR. — Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease : final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur. Neuropsychopharmacol.,* 2000, *10*, 195-203.

[13] Small DH. — Do acetylcholinesterase inhibitors boost synaptic scaling in Alzheimer's disease ? *Trends Neurosci,* 2004, *27*, 245-249.

[14] Lopez OL., Becker JT., Wisniewski S., Saxton J., Kaufer DI., Dekosky ST. — Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 2002 Mar, *72(3)*, 310-4.

[15] Courtney C., Farrell D., Gray R. *et al.* — AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000) : randomised double-blind trial. *Lancet,* 2004, Jun 26, *363*, 2105-15.

[16] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Donepezil, galantamine, Rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Nice guidance TA111 nov 2006.

[17] Wir TH. *et al.* — Efficacy and safety of Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease, a meta-analysis. *Alzheimer and dementia*, 2006, 2 supplément 1, *365*, p. 2-406.

[18] Tariot PN., Farlow MR., Grossberg GT., Graham SM., Mcdonald S., Gergel I., Memantine Study Group — Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004 Jan 21, *291(3),* 317-24.

[19] Siemers E., Skinner M., Dean RA., Gonzales C., Satterwhite J., Farlow M., *et al.* — Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin. Neuropharmacol., 2005, 28*, p. 126-132.

[20] Boggs J. — Toxicity issues halt PBT1 program in Alzheimer's ; Prana's stock falls. *Bioworld online*, April 13th, 2005.

[21] Solomon B., Koppel R., *et al.* — Monoclonal antibodies inhibit *in vitro* fibrillar aggregation of the Alzheimer beta-amyloid peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci.,* USA, 1996, *93*, 452-455.

[22] Schenk D., Barbour R. *et al.* — Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, *400*, 173-177.

[23] Janus C., Pearson J. *et al.* — AB peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature,* 2000, *408*, 979-982.

[24] Orgogozo JM., Gilman S., Dartigues JF., *et al.* — Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology,* 2003, Jul 8, *61(1),* 46-54.

[25] Buee L., Bussiere T., Buee-Scherrer V., Delacourte A., Hof PR. — Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res. Brain Res. Rev.,* 2000*, 33*, p. 95-130.

## DISCUSSION

**M^me^ Monique ADOLPHE**

*Pourriez-nous préciser la part de la génétique dans la maladie d'Alzheimer ? Existerait-il des marqueurs génétiques qui permettraient d'agir préventivement ?*

La part des mutations génétiques dans la maladie d'Alzheimer est faible. Elle ne représente que moins de 1 % des cas. Les mutations aujourd'hui identifiées concernent le gêne de l'APP, situé sur le chromosome 21, ou de la présénilline 1 située sur le chromosome 2 ou de la présénilline 2 situé sur le chromosome 14. Dans ces rares cas, la transmission se fait selon un mode autosomal dominant. La maladie s'exprime alors toujours tôt dans la vie, généralement avant cinquante-cinq ans. Cela dit, si toutes les maladies génétiques sont précoces, les formes précoces ne sont pas toutes génétiques. Loin de là. La mise en évidence d'une mutation chez un individu asymptomatique caractérise le statut de porteur sain. Ces sujets exprimeront la maladie. Il est probable que si, dans les années à venir, des médicaments démontrent leur efficacité sur le processus pathologique, ils seront à un moment donné proposés à ces porteurs sains, dans le but d'une action préventive. À côté des formes monogéniques, il existe des cas plus fréquents d'agrégation familiale. Ils peuvent être le fait, chez certaines familles, d'un facteur de risque qui favorise l'expression de la maladie. Un de ces facteurs de risque a été identifié : il s'agit de l'apolipoprotéine E, qui dans sa forme E4 multiplie par trois le risque de survenue de maladie d'Alzheimer. Ce facteur de risque est génétiquement déterminé. Cela dit, il ne s'agit que d'un facteur de risque qui ne renseigne pas sur l'existence d'une éventuelle maladie d'Alzheimer associée. C'est la raison pour laquelle la recherche du statut de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandée en pratique courante.

**M. Jean-Pierre NICOLAS**

*L'élimination des produits de dégradation de l'A.P.P. (en particulier de l'Aβ42 responsable de la dégénérescence neurofibrillaire) peut être réalisée par trois voies : enzymatique, vasculaire et par le liquide céphalorachidien. Avec l'âge, la vitesse de renouvellement du L.C.R. diminue de façon importante. Pensez-vous que cela puisse jouer un rôle dans la genèse de la maladie ?*

Une des pistes actuellement retenue concernant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer fait intervenir, effectivement, une augmentation intracérébrale du peptide Aβ, présent sous différentes formes : intraneuronale, oligomère neurotoxique ou plaques amyloïdes. Cette présence excessive peut résulter soit d'une production anormale, soit d'une diminution de la clearance, liée à un ralentissement de son élimination. Cette dernière hypothèse est à l'origine d'une tentative de diminution de la charge amyloïde cérébrale par dérivation ventriculopéritonéale. Une étude pilote, publiée en 2002 par Silverberg *et col.* a montré une tendance positive sur des paramètres cognitifs. Cependant, aucune étude ultérieure n'est venue confirmer ce fait, si bien que le rôle d'une diminution de la vitesse de renouvellement du LCR n'est généralement pas retenu comme un mécanisme explicatif de l'excès de peptide amyloïde dans le cerveau des patients.

**M. Raymond BASTIN**

*Pourriez-vous détailler les effets secondaires des trois médicaments (aux effets analogues) dont vous avez parlé ?*

Ces trois médicaments, qui ont reçu l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication du traitement de la maladie d'Alzheimer, agissent en inhibant l'acétylcholinestérase, enzyme qui dégrade l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique. Leur effet est donc d'augmenter la transmission cholinergique centrale, mais aussi périphérique. C'est cette stimulation cholinergique périphérique qui est à l'origine de leurs principaux effets secondaires : bradycardie sinusale, troubles digestifs avec nausées, vomissements et diarrhées, hypersécrétion bronchique, rhinorrhée, crampes musculaires, pollakiurie en particulier. Ces effets sont combattus par une augmentation progressive des doses et la mise au point, plus récente, de forme à libération prolongée ou de patch.

**M. Henri LACCOUREYE**

*Le prélèvement de muqueuse olfactive est-il toujours pratiqué pour le diagnostic précoce de la MA ? Les tests olfactifs sont-ils toujours pratiqués ?*

Le prélèvement de la muqueuse olfactive n'est pas pratiqué pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Quant aux tests olfactifs, ils sont destinés à mettre en évidence deux types d'anomalie : une diminution du sens olfactif, qui n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer et qui s'observe dans d'autres affections dégénératives voire au cours du simple vieillissement normal ; une diminution de la capacité à garder la trace mnésique d'une information olfactive dans le cadre d'un syndrome amnésique portant sur une modalité particulière. La lourdeur du dispositif nécessaire pour mettre en évidence ce trouble spécifique de la mémoire olfactive explique qu'en pratique clinique on recourt davantage aux tests qui étudient la capacité à mémoriser des informations présentées en modalité verbale (liste de mots présentés oralement) ou visuelle (liste de mots lus ou de figures). Les tests olfactifs sont donc principalement réservés aux travaux de recherche.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 345-361, séance du 12 février 2008

# Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : l'apport de la recherche préclinique

MOTS-CLÉS : MALADIE D'ALZHEIMER. BIOMARQUEURS. DIAGNOSTIC PAR IMAGERIE. MODÈLES ANIMAUX.

# *Diagnosis of Alzheimer's disease : the contribution of preclinical research*

KEY-WORDS (Index Medicus) : ALZHEIMER DISEASE. BIOLOGICAL MARKERS. DIAGNOSTIC IMAGING. MODELS, ANIMALS.

Benoît DELATOUR*, Marc DHENAIN**.

**RÉSUMÉ**

*Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est encore un diagnostic probabiliste, basé sur des critères d'exclusion, nécessitant le croisement de différentes informations (apportées, par exemple, par le bilan neuropsychologique associé à l'imagerie morphologique). L'absence d'un diagnostic de certitude freine l'effort de recherche thérapeutique et entrave la prescription de traitements aux stades précoces, faiblement symptomatiques, de la maladie. Depuis une dizaine d'années le développement de modèles transgéniques murins de la maladie a ouvert de nouvelles opportunités, non seulement pour la recherche pharmaceutique préclinique et les études physiopathologiques, mais également pour la recherche dédiée aux biomarqueurs. Cette courte revue a pour objectif de décrire, sur la base d'une analyse des données récentes de la littérature, la portée et les limites des modèles animaux dans la découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.*

**SUMMARY**

*Diagnosis of Alzheimer's disease is still only probabilistic. It is based on exclusion criteria and requires several sources of information (e.g. neuropsychological assessment and morphological neuroimaging). The lack of a definite diagnosis in living patients penalizes therapeutic research and impedes treatment during the early, mildly symptomatic phase of the disease. Over the past ten years, studies of transgenic mice have opened new avenues in pathophysiological and preclinical research, and have identified new potential biomarkers.*

* Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage, de la Mémoire et de la Communication, NAMC, CNRS UMR 8620, Bâtiment 446, Université Paris-Sud — 91405 Orsay Cedex.

** CEA, I2BM, MIRCen,URA CEA-CNRS 2210 — Orsay.

*Tirés-à-part* : Docteur Benoît DELATOUR, même adresse.

*Article reçu et accepté le 11 février 2008.*

*The aim of this short review of the recent literature is to examine the advantages and pitfalls of using animal models to discover and validate new Alzheimer biomarkers.*

## ÉTAT DES LIEUX

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) repose sur des critères cliniques (l'installation progressive d'une démence comportant une altération des fonctions mnésique au premier plan). Seul, pourtant, l'examen postmortem du tissu cérébral permet de confirmer ce diagnostic clinique, souvent probabiliste ou d'exclusion, en révélant les lésions de la maladie (plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires), leur nombre et leur topographie. Cette situation perdure depuis un siècle et il n'existe à ce jour ni biomarqueurs de la maladie, ni, encore moins, marqueurs de substitution, qui soient d'une sensibilité et d'une spécificité satisfaisantes.

Le concept de biomarqueur, d'apparence simple, mérite pourtant d'être explicité car il fait appel à une terminologie et à des classifications précises [1]. Les biomarqueurs sont des paramètres mesurés de façon objective qui constituent des indicateurs d'un processus biologique ou pathogénique, ou encore d'une réponse à une intervention thérapeutique. Trois types en sont définis. Les biomarqueurs de Type 0, qui reflètent « l'histoire naturelle » de la maladie, sont étroitement associés aux signes cliniques. Les biomarqueurs de Type I témoignent d'un mécanisme susceptible de faire l'objet d'une intervention thérapeutique ciblée, mais ne sont pas forcément liés statistiquement à l'évolution clinique. Les biomarqueurs de Type II sont, eux, capables de prédire le bénéfice ou la toxicité d'un traitement. Ces derniers, étroitement associés aux symptômes et signes cliniques, constituent ainsi des marqueurs de substitution.

L'identification et la validation de biomarqueurs de la MA, devenues une priorité, motivent un effort de recherche conséquent. Il ne s'agit pas seulement d'obtenir des outils de diagnostic précoce (permettant l'identification de patients à risque, ou en début de maladie, afin d'engager une action thérapeutique rapide, voire préventive) mais aussi de préciser, du vivant du patient, le stade de sa maladie et son évolution. Il est également crucial de développer des marqueurs de substitution pour observer, en temps réel, la réponse à un traitement et dissocier ses effets symptomatiques de ses effets réellement physiopathogéniques.

Les marqueurs génétiques de la MA ont une pertinence évidente pour ses formes familiales, associées à des mutations autosomiques dominantes à forte pénétrance (gènes APP, PS1, PS2). Des facteurs de risque génétiques (par exemple le polymorphisme de l'APOE) existent mais ne constituent pas en eux-mêmes des biomarqueurs d'intérêt.

La recherche de biomarqueurs « *in vivo* », notamment dans les formes sporadiques de la maladie qui regroupent la très grande majorité des patients, s'articule en fait autour de différentes stratégies :

— L'évaluation de l'atrophie cérébrale grâce aux techniques d'IRM morphologique est un examen classique lorsque la MA est suspectée sur des arguments

cliniques. L'atrophie temporale médiane est de longue date considérée comme un marqueur de la maladie [2]. Le développement des techniques d'analyses volumétriques a progressé ; il permet aujourd'hui de prédire, dans certaines limites, la conversion d'un stade asymptomatique ou débutant de MA (trouble cognitif modéré ou déficience cognitive légère DCL, souvent appelé « MCI [1] ») vers un stade confirmé de la maladie [3, 4], de dissocier les formes précoces et tardives de la MA [5] et même d'identifier les substrats morphologiques des sous-entités cliniques du MCI [6].

— L'hypométabolisme du cortex cérébral, notamment dans les régions pariéto-temporales, est une autre constante de la maladie [7-9]. Les anomalies du fonctionnement neuronal peuvent être révélées en imagerie par tomographie à émission de positons (TEP) et grâce aux techniques de l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (RMN) fonctionnelle. L'hypométabolisme cortical constamment rapporté chez les patients atteints de MA ne doit pas cependant faire oublier que des hyperactivités cérébrales peuvent être paradoxalement décrites chez des sujets à risque n'ayant pas encore déclaré la maladie ou chez des patients qui présentent une DCL [10]. Ces dernières observations pourraient témoigner de la mise en place de mécanismes de compensation-plasticité aux stades précoces de la maladie.

— Des marqueurs périphériques accessibles par voie peu invasive, prélèvement sanguin ou ponction lombaire, sont activement recherchés. De nombreuses études s'accordent sur l'élévation des concentrations de la protéine tau et la diminution concomitante de celles du peptide Aβ dans le LCR de patients atteints de MA. La combinaison de ces différents marqueurs du LCR augmente la sensibilité et la spécificité du diagnostic : les rapports Aβ 42 / Aβ 40 [11], Aβ / tau [12] et tau/phospho-tau [13] sont ainsi utiles. La possibilité de développer un test sanguin de MA, longtemps considérée comme illusoire, n'a pas été abandonnée. Une étude récente a identifié 18 marqueurs plasmatiques d'intérêt qui permettent de distinguer les patients atteints d'une MA confirmée et les sujets non déments [14].

— C'est l'imagerie directe des lésions de la MA qui a fait les progrès les plus considérables ces dernières années. Des radioligands dérivés du rouge Congo, de la thioflavine T ou d'autres molécules affines pour l'Aβ agrégé des plaques séniles ont été développés [15, 16]. Le « Pittsburgh compound-B » (PIB) issu des travaux de Klunk et Mathis [17], le plus étudié, a été validé dans le cadre d'études multi-centriques. Ce radioligand permet de détecter et de quantifier *in vivo* l'amyloïdose cérébrale, de suivre son évolution au cours du processus pathogénique et d'étudier sa relation avec le déclin cognitif [18]. Plusieurs études récentes [19-22] ont évalué la rétention du PIB dans le cerveau de patients atteints de différentes affections neurologiques (maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, encéphalopathies à prions, démence fronto-temporale etc.). Les résultats

1. Mild Cognitive Impairment.

de ces travaux, axés sur les problèmes de diagnostic différentiel, sont globalement encourageants. Les succès indéniables du PIB, également en termes de valorisation industrielle (prise de licence par GE Healthcare) doivent être cependant nuancés. La sensibilité et la spécificité de ce biomarqueur restent discutées, à différents points de vue : le ligand peut être retenu chez certains patients non-déments [23] ; il ne détecte pas les formes solubles oligomériques particulièrement pathogènes du peptide Aβ ; il a une affinité pour les dépôts amyloïdes vasculaires, dont la présence est variable d'un patient à un autre au cours de la maladie d'Alzheimer [24, 25].

En résumé, les marqueurs d'atrophie cérébrale paraissent constituer des indicateurs intéressants, certains travaux ayant montré leur valeur pronostique dans des situations cliniques difficiles (conversion d'une DCL (MCI) en Alzheimer débutant). Ils ne peuvent déceler, en toute hypothèse, que les stades assez avancés de la maladie pour que la mort neuronale ait entraîné une réduction significative du volume du cerveau. Les marqueurs du métabolisme pourraient être très sensibles dans certaines conditions [26, 27]. La recherche sur les marqueurs périphériques (sang, LCR) est en plein essor ; plusieurs études ont apporté des résultats stimulants en dépit des limites de l'approche (forte variabilité biologique inter-individuelle ; faibles quantités de marqueurs dosables dans les fluides). L'imagerie *in vivo* des lésions, de développement très récent, constitue une avancée essentielle mais seuls des marqueurs radioactifs sont actuellement disponibles et utilisés chez l'homme.

Finalement, les efforts de consensus s'accordent pour privilégier non pas un marqueur diagnostique de la MA mais un ensemble composite de marqueurs cliniques (le trouble mnésique) et biologiques (tels que l'atrophie cérébrale, les marqueurs du LCR et de l'amyloïdose cérébrale, l'hypométabolisme cortical) [28]. Il apparaît donc qu'il n'existe pas à ce jour un « biomarqueur-roi » de la maladie et que seule une approche utilisant des critères multiples est à même de fournir un diagnostic, sinon parfaitement fiable, du moins associé à une probabilité d'exactitude élevée.

## DES MODÈLES ANIMAUX : POURQUOI ? COMMENT ?

Améliorer les marqueurs existants, en découvrir de nouveaux est nécessaire. L'identification et la validation de biomarqueurs de la MA sont paradoxalement pénalisées par l'absence de diagnostic de certitude, d'« étalon or » de la maladie. En effet, la majorité des études reposent sur des cohortes de patients et de sujets témoins dont le statut clinique n'est défini que par l'examen neuropsychologique (présence/absence de démence) et, dans les meilleurs des cas, un examen clinique et des techniques d'imagerie simples. La confirmation histopathologique du diagnostic de MA n'est qu'exceptionnellement obtenue et la validation du marqueur d'intérêt s'en trouve amoindrie : les patients déments ont-ils tous, de fait, une MA (d'autres causes de démence, isolées ou associées peuvent être en cause) ; quel est l'état neuropatho-

logique exact des sujets témoins âgés : en particulier, le groupe de contrôle ne comporte-t-il pas une sous-population de patients à un stade préclinique de MA, regroupant des sujets porteurs de lésions débutantes mais sans symptômes manifestes ?

La recherche sur les biomarqueurs bénéficie du recours aux modèles animaux de la maladie. L'expérimentation animale est ici réalisée dans un but dit « translationnel » : l'utilisation chez le patient des résultats qu'elle permet d'obtenir. Elle vise à développer des méthodes d'exploration non-invasives, à identifier des marqueurs diagnostiques d'intérêt et également des marqueurs de substitution utilisables chez l'homme. Elle est aussi utile chez l'animal lui-même, dans le cadre d'études précliniques d'évaluation pharmacologique.

Depuis une dizaine d'années, le développement de modèles animaux de MA s'est principalement structuré autour de stratégies de transgénèse, qui ont conduit à la construction de nombreuses lignées (essentiellement de souris) surexprimant des gènes humains mutés au cours des formes familiales de MA. Depuis le premier modèle développé en 1995 par Dora Games : souris transgéniques PDAPP ayant reçu le gène codant l'APP d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer : (Val717 → Phe) [29], plusieurs lignées ont été développées [30]. La grande majorité de ces souris génétiquement modifiées surexpriment des mutations des gènes APP (associées ou non à des mutations PS1). La constante phénotypique de ces modèles murins est le développement de dépôts d'Aβ dans le parenchyme cérébral d'amplitude et de cinétique d'apparition variables en fonction des paramètres de construction (promoteur, mutations, fond génétique etc.). L'approche transgénique dérive d'une hypothèse physiopathogénique (« la cascade amyloïde ») et constitue, en retour, une validation expérimentale de cette hypothèse. Rappelons que cette théorie [31, 32] suppose que l'accumulation d'Aβ dans le cerveau des patients atteints de MA est l'événement princeps et initiateur, d'où découlent les autres lésions de la maladie (c'est-à-dire la perte synaptique, les dégénérescences neurofibrillaires, l'inflammation, etc.) et leur traduction phénotypique finale : la démence. De fait, la production massive d'Aβ dans le cerveau des souris transgéniques s'accompagne de troubles comportementaux, notamment mnésiques [33]. Il est à noter cependant que la sur-production d'Aβ n'induit pas, « en cascade », l'ensemble des lésions de la MA. En particulier, les dégénérescences neurofibrillaires n'ont jamais été décrites dans aucun modèle connu de surexpression d'APP. Les modèles murins, pour ce qui concerne la MA, peuvent donc être particulièrement utiles pour la découverte et la validation de biomarqueurs de Type I, associés aux cibles thérapeutiques (le dépôt Aβ parfaitement reproduit). L'apport des modèles murins à la mise au point de marqueurs de substitution (Type II) semble plus réduit, voir contestable. L'utilisation des biomarqueurs des plaques récemment introduits chez l'homme s'accompagne encore de nombreuses contraintes (utilisation de la radioactivité, coût important, infrastructure lourde requise etc.). La validation de nouvelles modalités d'imagerie des plaques, notamment par des approches RMN, dont la mise au point est rendue possibles par le développement de spectromètres de petit animal,

constitue une voie importante de la recherche préclinique sur les biomarqueurs de la MA.

## IMAGERIE MORPHOLOGIQUE ET DIAGNOSTIC FONCTIONNEL CHEZ L'ANIMAL

### Volumétrie cérébrale

L'atrophie cérébrale régionale constitue, à ce jour, l'un des meilleurs marqueurs diagnostique et pronostique de la MA. Localiser et quantifier le processus atrophique dans l'encéphale de souris, longtemps considéré comme un défi (le volume du cerveau de souris est approximativement 3 000 fois inférieur à celui de l'homme), est désormais possible grâce aux imageurs à haut champ. Les études en IRM morphologique chez l'animal modèle ont un intérêt évident : elles autorisent un suivi longitudinal du processus atrophique [34] et laissent espérer l'évaluation « *in vivo* » d'actions thérapeutiques [35].

L'atrophie cérébrale chez la souris a été étudiée principalement dans le modèle PDAPP. Une atrophie temporale médiane, ciblée sur l'hippocampe [36-41] qui, au premier abord, pourrait ressembler à celle rapportée chez les patients, a été observée. D'autres observations viennent nuancer cette conclusion : — l'atrophie hippocampique n'est pas une constante des souris transgéniques ; dans un modèle APPxPS1 particulièrement agressif, Delatour et collaborateurs [42] n'ont pas observé, en IRM *in vivo*, la diminution du volume hippocampique, même chez des souris très âgées, ce qui fut confirmé par l'examen neuropathologique post-mortem. — l'atrophie hippocampique décrite chez la souris-modèle se développe très précocement au cours de l'ontogenèse, au contraire de l'apparition tardive et de l'évolution progressive chez les patients. Cela suggère que les anomalies morphologiques observées chez les souris mutantes surviennent, en fait, au cours du développement [40]. Qu'aucune corrélation entre l'atrophie cérébrale et la densité des lésions microscopiques (plaques) ne puisse être mise en évidence renforce cette hypothèse [42] — L'atrophie murine implique des régions sous-corticales postérieures (par exemple mésencéphaliques) qui ne sont pas généralement atrophiées chez les patients MA [42]. — Les anomalies de la substance blanche des souris PDAPP, notamment une agénésie spectaculaire du corps calleux, sont sans commune mesure avec celles décrites chez l'homme [38].

Les mesures volumétriques cérébrales ne sont donc pas des biomarqueurs d'intérêt chez les souris transgéniques APP. Leur utilisation dans le cadre de recherches précliniques doit pour le moins être prudente et contrôlée, tant il est clair que l'atrophie du modèle est qualitativement et quantitativement différente de celle de la MA.

**Imagerie des plaques**

Les souris transgéniques APP(xPS1) constituent un matériel de choix pour le développement de méthodes d'imagerie des plaques amyloïdes.

L'approche la plus simple consiste à quantifier « *in vivo* » les conséquences de l'accumulation du peptide Aβ. Des anomalies de la diffusion, mesurées par IRM, sont ainsi décrites chez les souris transgéniques [43, 45, 46] ; l'origine exacte de ces altérations reste encore à préciser (perturbation de la diffusion de l'eau par les dépôts d'Aβ fortement hydrophobes ? anomalies de la substance blanche ?). La spectroscopie RMN permet également de révéler une diminution anormale du pic N-acétyl-aspartate (NAA) dans le cerveau de souris APPxPS1 [47]. Le NAA est considéré comme un marqueur de la viabilité neuronale ; sa réduction chez les souris transgéniques pourrait refléter les conséquences de l'accumulation intracérébrale du peptide Aβ, comme l'ont suggéré certaines études récentes qui montrent une corrélation négative entre la charge amyloïde et le pic de NAA [48]. L'effet de l'accumulation d'Aβ sur les propriétés intrinsèques du tissu cérébral a plus récemment été apprécié par l'analyse des mesures des temps de relaxation en RMN. La diminution du temps T2 a été notamment rapporté dans différents modèles de souris [49, 50]. Certains travaux suggèrent une étroite association entre baisse du T2 et charge amyloïde : le T2 diminue proportionnellement à la densité des lésions [51].

L'imagerie directe des plaques, chez l'animal, est une voie de recherche particulièrement prometteuse. La détection RMN des dépôts amyloïdes est activement étudiée car elle constitue une alternative intéressante aux radio-ligands développés et utilisés chez l'homme (voir plus haut). Les études réalisées chez l'animal montrent que les plaques d'Aβ agrégé modifient le contraste des images en RMN (voir Figure 1). Ces anomalies de contraste peuvent être détectées non seulement dans des conditions post-mortem, qui favorisent l'acquisition d'images fortement résolues [52-54], mais également « *in vivo* », chez l'animal anesthésié, avec une plus basse résolution spatiale [55-57]. Le mécanisme le plus probable de la détection des plaques en RMN est l'accumulation de fer au cœur du dépôt [49, 58, 59], ce qui modifie localement les propriétés de relaxation du tissu. Il reste encore difficile d'évaluer les possibilités d'application à l'homme de ces méthodes expérimentales. Obtenir des images de plaques sur la base de leur contraste RMN spontané dépend de l'intensité du champ magnétique utilisé. Le transfert de ces techniques, sur des imageurs cliniques de routine à faible champ, semble donc pour l'instant limité.

L'utilisation d'agents de contraste RMN vectorisés est une alternative à l'imagerie des plaques. Le peptide Aβ complexé au gadolinium ou à des nano-particules de fer (MION, monocrystalline iron oxide nanoparticles) présente un tropisme pour les dépôts amyloïdes lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Sa pénétration dans le cerveau requiert cependant l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique (par administration de mannitol) ou une conjugaison supplémentaire à des polyamines (putrescine) qui facilitent le franchissement de cette barrière. L'utilisation « *in vivo* » de ces agents de contraste vectorisés permet la mise en évidence des plaques

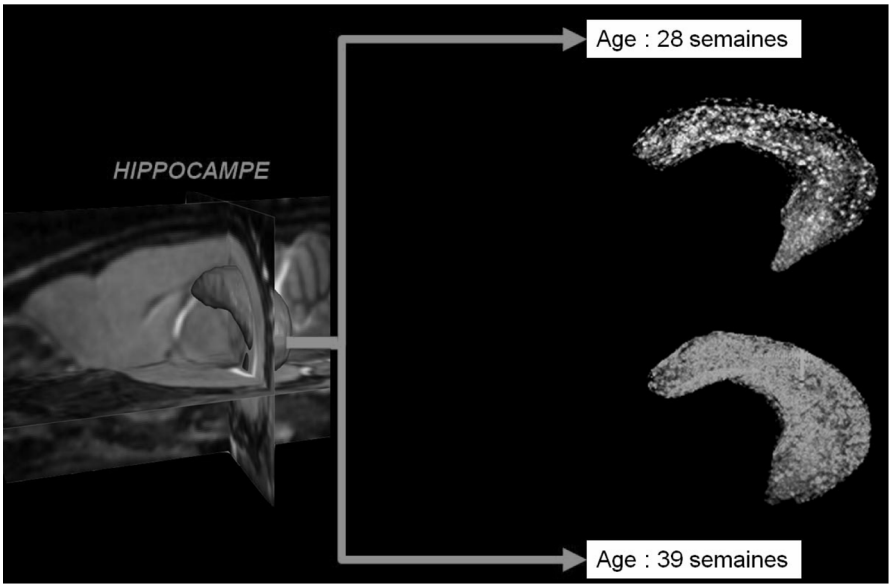



FIG. 1. — Marquage des plaques dans l'hippocampe de souris transgéniques APPxPS1.

Le volume hippocampique (en couleur sur l'image de gauche) a été reconstitué dans l'encéphale à partir d'images RMN sériées. La mise en évidence des plaques (images de droite) est le résultat d'un marquage passif par infusion d'une solution d'agent de contraste (acide gadotérique). Les anomalies de contraste RMN sont d'autant plus importantes que l'animal est âgé (à droite) et témoignent du développement de l'amyloïdose cérébrale au cours du vieillissement.

(d'après DHENAIN M., DELATOUR B., WALCZAK C., VOLK A. — Passive staining : a novel ex vivo MRI protocol to detect amyloid deposits in mouse models of Alzheimer's disease. Magn. Reson. Med., 2006*, 55,* 687-693).

[60, 61] et la quantification précise de la charge amyloïde (analyses voxel à voxel basées sur la comparaison du signal pre- et post-injection) [62]. La possibilité d'utiliser ces méthodes pour l'évaluation préclinique de traitements, séduisante, n'a pas, à notre connaissance, été rapportée jusqu'ici. Le groupe de Beka Solomon a récemment développé une autre stratégie innovante, basée sur la vectorisation d'anticorps anti-Aβ : grâce à la technique de « phage display » (expression de banques de protéines à la surface de phages), des bactériophages exprimant des fragments (ScFv) d'anticorps anti-Aβ ont été construits et sélectionnés. Le complexe phage-anticorps, administré par voie nasale chez la souris transgénique, pénètre dans le cerveau et s'agrège au voisinage des plaques, non seulement aux sites de pénétration (bulbes olfactifs) mais également à distance, par exemple au niveau de l'hippocampe [63]. La complexion de ces vecteurs viraux à des agents de contraste RMN (atomes de gadolinium) a été réalisée et devrait permettre la détection des plaques amyloïdes « *in vivo* » par IRM, ce qui est en cours d'étude. L'imagerie des plaques peut également être étudiée, chez l'animal, à l'aide de dérivés du rouge

Congo (styrylbenzènes) qui franchissent la barrière hémato-cérébrale et sont marqués au fluor, élément détectable par RMN. L'utilisation du fluor associé à des sondes amyloïdophiles n'a cependant, a notre connaissance, été rapportée que dans une seule étude [64]. Nous ne sommes pas parvenus à reproduire ces résultats.

D'autres approches, cette fois non basées sur l'IRM, ont été développées pour détecter l'accumulation du peptide Aβ dans le parenchyme cérébral de la souris. L'imagerie par fluorescence repose sur des colorants affins pour les substances amyloïdes. Par exemple, le colorant AOI987 dérivé de l'oxazine, qui marque les plaques « *in vitro* » sur coupes histologiques, pénètre dans le cerveau après injection intraveineuse et peut être détecté « *in vivo* » par fluorescence (near infrared fluorescence, NIRF). Il fournit une estimation de la charge amyloïde des souris transgéniques APP [65]. L'imagerie des plaques avec une très forte résolution spatiale est aussi possible grâce aux techniques de microscopie confocale « *in vivo* ». Chez l'animal anesthésié, un colorant fluorescent des plaques est déposé à la surface du cortex, après ouverture d'une fenêtre crânienne. Il pénètre dans le tissu (sur une épaisseur de plusieurs dizaines de microns) et se lie aux dépôts que l'on rend visibles par une excitation laser multiphotonique, non destructrice pour le tissu [66]. Ces méthodes permettent de suivre « *in vivo* » la cinétique de formation des plaques et de l'angiopathie amyloïde sur un mode longitudinal, pendant plusieurs semaines ou mois [67, 68], et d'observer l'effet des traitements sur la résorption des lésions chez l'animal vivant [69].

Les succès des radio-ligands des plaques testés et validés chez l'homme (voir introduction) semblent difficilement reproductibles dans les modèles transgéniques [70, 71]. Cela peut être imputé à la faible densité des sites de liaisons au ligand dans le cerveau de souris ou à leur affinité réduite [71] et également au petit volume de l'encéphale murin, peu compatible avec la résolution spatiale des appareils de TEP. Dans une étude récente Maeda *et coll.* [72] ont cependant développé une variante du PIB à très haute radioactivité spécifique. Injecté immédiatement après sa synthèse, ce ligand (200 GBq/mole au moment de l'administration) se fixe aux dépôts amyloïdes et permet la détection des plaques « *in vivo* » chez la souris. La radioactivité très importante du ligand pourrait expliquer ces résultats. Il faut cependant noter que les modèles murins utilisés par Maeda (lignée APP23) et par Klunk et Toyama (modèle Tg2576 ou APPxPS1 dérivé de Tg2576) sont différents et il est probable que les dépôts amyloïdes ont une affinité avec le PIB différente en fonction des lignées de souris et de la mutation humaine en cause. Interrogé sur les difficultés d'utilisation du PIB chez les rongeurs, William Klunk, co-inventeur du PIB a répondu « J'ai été particulièrement heureux que cela fonctionne chez l'homme et non chez la souris, plutôt que l'inverse » [2], analyse certes pragmatique du problème, mais minoration de ses conséquences.

2. (http://www.alzforum.org/new/detail.asp ?id=1338).

**Marqueurs des altérations fonctionnelles**

Il est donc possible de reconnaître la MA en identifiant certaines des lésions qu'elle génère chez le patient et il est fondé d'espérer la mise au point de techniques plus aisées à mettre en œuvre. Il est aussi possible de suivre l'évolution du processus pathologique en observant les désorganisations « fonctionnelles » qu'il induit.

L'hypométabolisme cortical quantifié en imagerie TEP et les hypoactivités cérébrales révélées en IRM fonctionnelle constituent des indications diagnostiques chez l'homme. Quelques études ont répété ces observations chez l'animal transgénique. Reiman *et al* [73] ont montré, par autoradiographie du fluorodeoxyglucose, un hypométabolisme cortical chez des souris PDAPP, impliquant notamment les régions cingulaires postérieures. Des résultats voisins ont été rapportés dans un modèle murin plus agressif (souris APPxPS1) [74]. L'imagerie métabolique *in vivo* chez la souris n'a pas fait l'objet de nombreux travaux en raison, sans doute, des multiples obstacles inhérents au modèle et à la méthode (faible résolution spatiale de la TEP, coût élevé de la synthèse des ligands radioactifs, nombre restreint des imageurs TEP adaptés au petit animal...).

L'imagerie cérébrale fonctionnelle chez le rongeur peut, en revanche, bénéficier d'autres approches particulièrement prometteuses. Deux exemples en illustrent les possibilités.

Des altérations vasculaires [75] et des anomalies du débit/volume sanguin cérébral ont ainsi été rapportées chez les souris transgéniques APP [76, 77]. Dans une étude récente, Moreno *et coll.* [78] ont pu étudier la cartographie des volumes sanguins cérébraux de souris transgéniques APP et de patients atteints de MA par une approche RMN « *in vivo* » après l'injection intraveineuse d'un agent de contraste. Les anomalies du lobe temporal médian, et plus particulièrement du cortex entorhinal, de la souris sont réduites par un anti-inflammatoire non-stéroidien (Flurbiprofène).

L'imagerie est devenue capable d'analyser le fonctionnement cellulaire même du système nerveux. Des agents de contraste RMN, tels que les sels de manganèse, permettent, par exemple, de détecter « *in vivo* », chez le petit animal (rongeur, singe), les populations de neurones en activité [79]. Analogue du calcium cellulaire, le manganèse pénètre dans ces neurones par les canaux calciques voltage-dépendants et peut être y être détecté par IRM. Une élévation de la concentration de manganèse est observée dans des régions cérébrales soumises à des stimulations intéroceptives [80] ou externes [81]. Kimura *et coll.* [82] ont utilisé cette méthode d'imagerie chez des souris transgéniques auxquelles ont été insérées le gène de la protéine tau humaine. Ces souris accumulent dans le tissu cérébral la protéine tau (non mutée mais anormalement phosphorylée), sans que soient exactement reproduites les lésions de la MA (dégénérescences neurofibrillaires). Les auteurs observent, en utilisant l'« imagerie manganèse », une hypoactivation du cortex postrhinal (équivalent murin du cortex parahippocampique des primates) étroitement associée au déficit mnésique mesurée dans une épreuve visuo-spatiale.

## CONCLUSION

La découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, et notamment de ceux qui font appel aux techniques d'imagerie, sont devenues des priorités de recherche. L'IRM volumétrique permet de caractériser et de quantifier les anomalies de la morphologie cérébrale des patients atteints de MA ; il ne semble pas que les biomarqueurs d'atrophie puissent bénéficier de l'expérimentation chez les souris transgéniques car elles ne reproduisent pas (ou mal) l'atrophie cérébrale des malades. Les modèles animaux permettent, en revanche, la recherche de marqueurs de cibles (le dépôt de peptide Aβ), cibles qui peuvent être reproduites, amplifiées et étudiées chez la souris génétiquement modifiée. Ces marqueurs peuvent être considérés « de Type I » puisqu'ils témoignent d'un mécanisme susceptible d'être l'objet d'une intervention thérapeutique ciblée, sans être certainement liés à l'évolution clinique. Ils ont vocation à obtenir le statut de marqueurs de substitution (Type II), mais ce n'est pas encore le cas. Différentes méthodologies permettant d'observer les plaques amyloïdes « *in vivo* » ont été développées au cours de ces dernières années. Toutes ne sont pas encore transposables à l'homme en raison, par exemple, de la barrière hémato-encéphalique qui limite encore le passage de certains ligands des plaques, mais les résultats expérimentaux des études récentes sont encourageants, qu'elles aient porté sur des patients atteints de MA ou qu'il s'agisse de techniques nouvelles en développement sur des modèles animaux.

Des altérations cérébrales fonctionnelles sont détectées au cours de la MA et également chez l'animal-modèle. Les recherches en développement devraient permettre d'identifier chez l'animal de nouveaux marqueurs du dysfonctionnement cérébral, qui seraient détectables à des stades très précoces (asymptomatiques) de la maladie.

### BIBLIOGRAPHIE

[1] Biomarkers definitions working group — Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001, *69*, 89-95.

[2] Scheltens P., Korf E.S. — Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Curr. Opin. Neurol*., 2000, *13,* 391-396.

[3] Tapiola T., Pennanen C., Tapiola M., Tervo S., Kivipelto M., Hanninen T. *et coll*. — MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment : A follow-up study. *Neurobiol. Aging*, 2006, *29*, 31-38.

[4] Devanand D.P., Pradhaban G., Liu X., Khandji A., De santi S., Segal S. *et coll*. — Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment : prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, *68*, 828-836.

[5] Frisoni G.B., Pievani M., Testa C., Sabattoli F., Bresciani L., Bonetti M. *et coll*. — The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, *130,* 720-730.

[6] Seo S.W., Im K., Lee J.M., Kim Y.H., Kim S.T., Kim S.Y. *et coll.* — Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnestic mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 2007, *36*, 289-297.

[7] Mosconi L. — Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2005, *32*, 486-510.

[8] Salmon E., Sadzot B., Maquet P., Degueldre C., Lemaire C., Rigo P. *et coll.* — Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J. Nucl. Med.*, 1994, *35*, 391-398.

[9] Chetelat G., Desgranges B., Eustache F. — Profil d'hypométabolisme au stade précoce de la maladie d'Alzheimer : lien avec les déficits mnésiques et le profil d'atrophie. *Rev. Neurol.*, (Paris) 2006, *162,* 945-951.

[10] Wierenga C.E., Bondi M.W. — Use of Functional Magnetic Resonance Imaging in the Early Identification of Alzheimer's Disease. *Neuropsychol. Rev.*, 2007, *17*, 127-143.

[11] Graff-Radford N.R., Crook J.E., Lucas J., Boeve B.F., Knopman D.S., Ivnik R.J. *et coll.* — Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2007, *64*, 354-362.

[12] Fagan A.M., Roe C.M., Xiong C., Mintun M.A., Morris J.C., HoltzMan D.M. — Cerebrospinal Fluid tau/beta-Amyloid42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. *Arch. Neurol.*, 2007, *64,* 343-349.

[13] Blennow K., Hampel H. — CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2003, *2*, 605-613.

[14] Ray S., Britschgi M., Herbert C., Takeda-Uchimura Y., Boxer A., Blennow K. *et coll.* — Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat. Med.*, 2007, *13*, 1359-1362.

[15] Nordberg A. — Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurol.*, 2007, *20*, 398-402.

[16] Ryu E.K., Chen X. — Development of Alzheimer's disease imaging agents for clinical studies. *Front Biosci.*, 2008, *13*, 777-789.

[17] Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., Wang Y., Blomqvist G., Holt D.P. *et coll.* — Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 2004, *55*, 306-319.

[18] Pike K.E., Savage G., Villemagne V.L., Ng S., Moss S.A., Maruff P. *et coll.* — {beta}-amyloid imaging and memory in non-demented individuals : evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, *130* (Pt 11), 2837-2844.

[19] Boxer A.L., Rabinovici G.D., Kepe V., Goldman J., Furst A.J., Huang S.C. *et coll.* — Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, *69*, 283-290.

[20] Fodero-Tavoletti M.T., Smith D.P., Mclean C.A., Adlard P.A., Barnham K.J., Foster L.E. *et coll.* — In vitro characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J. Neurosci.*, 2007, *27*, 10365-10371.

[21] Ng S.Y., Villemagne V.L., Masters C.L., Rowe C.C. — Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch. Neurol.*, 2007, *64*, 1140-1144.

[22] Rowe C.C., Ng S., Ackermann U., Gong S.J., Pike K., Savage G. *et coll.* — Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 2007, *68*, 1718-1725.

[23] Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I., Dence C.S., Lee S.Y., Mach R.H. *et coll.* — [11C] PIB in a nondemented population : potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 2006, *67*, 446-452.

[24] Bacskai B.J., Frosch M.P., Freeman S.H., Raymond S.B., Augustinack J.C., Johnson K.A. *et coll.* — Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy : a case report. *Arch. Neurol.*, 2007, *64*, 431-434.

[25] Lockhart A., Lamb J.R., Osredkar T., Sue L.I., Joyce J.N., Ye L. *et coll.* — PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A{beta}) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, 2007, *130*, 2607-2615.

[26] Chetelat G., Desgranges B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Baron J.C. — Mild cognitive impairment : Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease ? *Neurology*, 2003, *60*, 1374-1377.

[27] Matsunari I., Samuraki M., Chen W.P., Yanase D., Takeda N., Ono K. *et coll.* — Comparison of 18F-FDG PET and Optimized Voxel-Based Morphometry for Detection of Alzheimer's Disease : Aging Effect on Diagnostic Performance. *J. Nucl. Med.*, 2007, *48*, 1961-1970.

[28] Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P., Cummings J. *et coll.* — Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, 2007, *6*, 734-746.

[29] Games D., Adams D., Alessandrini R., Barbour R., Berthelette P., Blackwell C. *et coll.* — Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*, 1995, *373*, 523-527.

[30] Duyckaerts C., Potier M.C., Delatour B. — Alzheimer disease models and human neuropathology : similarities and differences. *Acta. Neuropathol.*, 2008, **115**, 5-38.

[31] Hardy J.A., Higgins G.A. — Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, *256*, 184-185.

[32] Sommer B. — Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis : ten years on. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2002, *2*, 87-92.

[33] Ashe K.H. — Learning and memory in transgenic mice modeling Alzheimer's disease. *Learn Mem.*, 2001, *8*, 301-308.

[34] Mcdaniel B., Sheng H., Warner D.S., Hedlund L.W., Benveniste H. — Tracking brain volume changes in C57BL/6J and ApoE-deficient mice in a model of neurodegeneration : a 5-week longitudinal micro-MRI study. *Neuroimage*, 2001, *14*, 1244-1255.

[35] Li G., Zou L., Jack C.R., JR., Yang Y., Yang E.S. — Neuroprotective effect of Coenzyme Q10 on ischemic hemisphere in aged mice with mutations in the amyloid precursor protein. *Neurobiol. Aging*, 2007, *28,* 877-882.

[36] Dodart J.C., Mathis C., Saura J., Bales K.R., Paul S.M., Ungerer A. — Neuroanatomical abnormalities in behaviorally characterized APP(V717F) transgenic mice. *Neurobiol. Dis.*, 2000, *7*, 71-85.

[37] Donovan M.H., Yazdani U., Norris R.D., Games D., German D.C., Eisch A.J. — Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.*, 2006, *495*, 70-83.

[38] Gonzalez-Lima F., Berndt J.D., Valla J.E., Games D., Reiman E.M. — Reduced corpus callosum, fornix and hippocampus in PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroreport.*, 2001, *12*, 2375-2379.

[39] Redwine J.M., Kosofsky B., Jacobs R.E., Games D., Reilly J.F., Morrison J.H. *et coll.* — Dentate gyrus volume is reduced before onset of plaque formation in PDAPP mice : a magnetic resonance microscopy and stereologic analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, U S A 2003, *100*, 1381-1386.

[40] Valla J., Schneider L.E., Gonzalez-Lima F., Reiman E.M. — Nonprogressive transgene-related callosal and hippocampal changes in PDAPP mice. *Neuroreport.*, 2006, *17*, 829-832.

[41] Weiss C., Venkatasubramanian P.N., Aguado A.S., Power J.M., Tom B.C., Li L. *et coll.* — Impaired eyeblink conditioning and decreased hippocampal volume in PDAPP V717F mice. *Neurobiol. Dis.*, 2002, *11*, 425-433.

[42] Delatour B., Guegan M., Volk A., Dhenain M. — In vivo MRI and histological evaluation of brain atrophy in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol. of Aging*, 2006, *Volume 27*, 835-847.

[43] Mueggler T., Meyer-Luehmann M., Rausch M., Staufenbiel M., Jucker M., Rudin M. — Restricted diffusion in the brain of transgenic mice with cerebral amyloidosis. *Eur. J. Neurosci.*, 2004, *20*, 811-817.

[44] Song S.K., Kim J.H., Lin S.J., Brendza R.P., Holtzman D.M. — Diffusion tensor imaging detects age-dependent white matter changes in a transgenic mouse model with amyloid deposition. *Neurobiol. Dis*., 2004, *15,* 640-647.

[45] Sun S.W., Song S.K., Harms M.P., Lin S.J., Holtzman D.M., Merchant K.M. *et coll.* — Detection of age-dependent brain injury in a mouse model of brain amyloidosis associated with Alzheimer's disease using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Exp. Neurol*., 2005, *191*, 77-85.

[46] Harms M.P., Kotyk J.J., Merchant K.M. — Evaluation of white matter integrity in ex vivo brains of amyloid plaque-bearing APPsw transgenic mice using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Exp. Neurol*., 2006, *199,* 408-415.

[47] Marjanska M., Curran G.L., Wengenack T.M., Henry P.G., Bliss R.L., Poduslo J.F. *et coll.* — Monitoring disease progression in transgenic mouse models of Alzheimer's disease with proton magnetic resonance spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, U S A 2005, *102*, 11906-11910.

[48] Von kienlin M., Kunnecke B., Metzger F., Steiner G., Richards J.G., Ozmen L. *et coll.* — Altered metabolic profile in the frontal cortex of PS2APP transgenic mice, monitored throughout their life span. *Neurobiol. Dis*., 2005, *18*, 32-39.

[49] El tannir E.L., Tayara N., Delatour B., LE Cudennec C., Guegan M., Volk A., Dhenain M. — Age-related evolution of amyloid burden, iron load, and MR relaxation times in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2006, *22*, 199-208.

[50] Helpern J.A., Lee S-L., Falangola M.F., Dyakin V.V., Bogart A., Ardekani B. *et coll.* — MRI assessment of neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Med.*, 2004, *51*, 794-798.

[51] El tannir E.L., Tayara N., Dhenain M., Volk A., Delatour B. — Transversal relaxation time measured by MRI reflects brain amyloidosis in young APP/PS1 transgenic mice. *Magn. Reson. Med*., 2007, *58*, 179-184.

[52] Dhenain M., Delatour B., Walczak C., Volk A. — Passive staining : a novel ex vivo MRI protocol to detect amyloid deposits in mouse models of Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Med*., 2006, *55*, 687-693.

[53] Lee S.P., Falangola M.F., Nixon R.A., Duff K., Helpern J.A. — Visualization of beta-amyloid plaques in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease using MR microscopy without contrast reagents. *Magn. Reson. Med.*, 2004, *52*, 538-544.

[54] Zhang J., Yarowsky P., Gordon M.N., Di carlo G., Munireddy S., Van zijl P.C. *et coll.* — Detection of amyloid plaques in mouse models of Alzheimer's disease by magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med*., 2004, *51*, 452-457.

[55] Dhenain M., El tannir E.L., Tayara N., Wu T.D., Guegan M., Volk A., Quintana C. *et coll.* — Characterization of *in vivo* MRI detectable thalamic amyloid plaques from APP/PS1 mice. *Neurobiol. Aging*, 2007, Jun 22, [Epub ahead of print].

[56] Jack C.R. JR., Garwood M., Wengenack T.M., Borowski B., Curran G.L., Lin J. *et coll.* — In vivo visualization of Alzheimer's amyloid plaques by magnetic resonance imaging in transgenic mice without a contrast agent. *Magn. Reson. Med*., 2004, *52*, 1263-1271.

[57] Vanhoutte G., Dewachter I., Borghgraef P., Van leuven F., Van der linden A. — Noninvasive *in vivo* MRI detection of neuritic plaques associated with iron in APP [V717I] transgenic mice, a model for Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Med.*, 2005, *53*, 607-613.

[58] Falangola M.F., Lee S.P., Nixon R.A., Duff K., Helpern J.A. — Histological co-localization of iron in Abeta plaques of PS/APP transgenic mice. *Neurochem. Res*., 2005, *30*, 201-205.

[59] Quintana C., Wu T.D., Delatour B., Dhenain M., Guerquin-Kern J-L, Croisy A. — Morphological and chemical studies of pathological human and mice brain at the sub cellular level : correlation between light, electron and nanoSIMS microscopies. *Microscopy Research and Technique,* 2007, *70*, 281-295.

[60] Poduslo J.F., Wengenack T.M., Curran G.L., Wisniewski T., Sigurdsson E.M., Macura S.I. *et coll.* — Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiol. Dis.*, 2002, *11*, 315-329.

[61] Wadghiri Y.Z., Sigurdsson E.M., Sadowski M., Elliott J.I., Li Y., Scholtzova H. *et coll.* — Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using magnetic resonance microimaging. *Magn. Reson. Med*., 2003, *50*, 293-302.

[62] Sigurdsson E.M., Wadghiri Y.Z., Mosconi L., Blind J.A., Knudsen E., Asuni A. *et coll.* — A non-toxic ligand for voxel-based MRI analysis of plaques in AD transgenic mice. *Neurobiol. Aging*, 2007 (in press), Feb 7 ; [Epub ahead of print].

[63] Frenkel D., Solomon B. — Filamentous phage as vector-mediated antibody delivery to the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci*., U S A 2002, *99*, 5675-5679.

[64] Higuchi M., Iwata N., Matsuba Y., Sato K., Sasamoto K., Saido T.C. — (19)F and (1)H MRI detection of amyloid beta plaques *in vivo*. *Nat. Neurosci*., 2005, *8*, 527-533.

[65] Hintersteiner M., Enz A., Frey P., Jaton A.L., Kinzy W., Kneuer R. *et coll.* — In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat. Biotechnol*., 2005, *23*, 577-583.

[66] Bacskai B.J., Hyman B.T. — Alzheimer's disease : what multiphoton microscopy teaches us. *Neuroscientist*., 2002, *8*, 386-390.

[67] Christie R.H., Bacskai B.J., Zipfel W.R., Williams R.M., Kajdasz S.T., Webb W.W. *et coll.* — Growth arrest of individual senile plaques in a model of Alzheimer's disease observed by *in vivo* multiphoton microscopy. *J. Neurosci.*, 2001, *21*, 858-864.

[68] Robbins E.M., Betensky R.A., Domnitz S.B., Purcell S.M., Garcia-Alloza M., Greenberg C. *et coll.* — Kinetics of cerebral amyloid angiopathy progression in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J. Neurosci*., 2006, *26*, 365-371.

[69] Brendza R.P., Bacskai B.J., Cirrito J.R., Simmons K.A., Skoch J.M., Klunk W.E. *et coll.* — Anti-Abeta antibody treatment promotes the rapid recovery of amyloid-associated neuritic dystrophy in PDAPP transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 2005, *115*, 428-433.

[70] Klunk W.E., Lopresti B.J., Ikonomovic M.D., Lefterov I.M., Koldamova R.P., Abrahamson E.E. *et coll.* — Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J. Neurosci.*, 2005, *25*, 10598-10606.

[71] Toyama H., Ye D., Ichise M., Liow J.S., Cai L., Jacobowitz D. *et coll.* — PET imaging of brain with the beta-amyloid probe, [(11)C] 6-OH-BTA-1, in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol*., Imaging 2005, *32*, 593-600.

[72] Maeda J., Ji B., Irie T., Tomiyama T., Maruyama M., Okauchi T. *et coll.* — Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *J. Neurosci*., 2007, *27*, 10957-10968.

[73] Reiman E.M., Uecker A., Gonzalez-Lima F., Minear D., Chen K., Callaway N.L. *et coll.* — Tracking Alzheimer's disease in transgenic mice using fluorodeoxyglucose autoradiography. *Neuroreport*., 2000, *11*, 987-991.

[74] Valla J., Schneider L., Reiman E.M. — Age- and transgene-related changes in regional cerebral metabolism in PSAPP mice. *Brain Res*., 2006, *1116*, 194-200.

[75] Beckmann N., Schuler A., Mueggler T., Meyer E.P., Wiederhold K.H., Staufenbiel M. *et coll.* — Age-dependent cerebrovascular abnormalities and blood flow disturbances in APP23 mice modeling Alzheimer's disease. *J. Neurosci*., 2003, *23*, 8453-8459.

[76] Niwa K., Kazama K., Younkin S.G., Carlson G.A., Iadecola C. — Alterations in cerebral blood flow and glucose utilization in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Neurobiol. Dis*., 2002, *9*, 61-68.

[77] Wu E.X., Tang H., Asai T., Yan S.D. — Regional cerebral blood volume reduction in transgenic mutant APP (V717F, K670N/M671L) mice. *Neurosci. Lett*., 2004, *365*, 223-227.

[78] Moreno H., Wu W.E., Lee T., Brickman A., Mayeux R., Brown T.R. *et coll.* — Imaging the abeta-related neurotoxicity of Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2007, *64*, 1467-1477.

[79] Silva A.C., Lee J.H., Aoki I., Koretsky A.P. — Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) : methodological and practical considerations. NMR *Biomed*., 2004, *17*, 532-543.

[80] Morita H., Ogino T., Seo Y., Fujiki N., Tanaka K., Takamata A. *et coll.* — Detection of hypothalamic activation by manganese ion contrasted T(1)-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Neurosci. Lett*., 2002, *326*, 101-104.

[81] Yu X., Wadghiri Y.Z., Sanes D.H., Turnbull D.H. — In vivo auditory brain mapping in mice with Mn-enhanced MRI. *Nat. Neurosci*., 2005, *8*, 961-968.

[82] Kimura T., Yamashita S., Fukuda T., Park J.M., Murayama M., Mizoroki T. *et coll.* — Hyperphosphorylated tau in parahippocampal cortex impairs place learning in aged mice expressing wild-type human tau. *Embo. J*., 2007, Nov 15, [Epub ahead of print].

## DISCUSSION

### M. Roger NORDMANN

*Vous avez souligné la présence de dépôts de fer au niveau des plaques séniles. Le fer — à l'état ferreux, du moins — jouant un rôle essentiel dans la biosynthèse de radicaux libres dérivés de l'oxygène, ces dépôts pourraient traduire le rôle d'un stress oxydatif dans la genèse des lésions de la maladie d'Alzheimer, stress oxydatif qui justifierait les essais d'anti-oxydants dans sa prévention ou son développement. Cependant l'existence d'un tel stress oxydatif n'a pas été évoqué dans des exposés précédents concernant sa pathogénie. N'est-elle donc pas à considérer ?*

Le rôle des biométaux dans la maladie d'Alzheimer (MA) est étudié de longue date, avec des perspectives à la fois physiopathogéniques et thérapeutiques (les chélateurs de métaux ont ainsi fait l'objet d'évaluations cliniques en phase II). Le rôle du fer dans la maladie a été particulièrement étudié mais d'autres métaux (le cuivre, le zinc et l'aluminium) ont également été considérés avec attention. La présence de fer dans les plaques séniles des patients atteints de MA a été décrite. Cette élévation locale des concentrations de fer a ouvert de nouvelles opportunités pour l'imagerie des plaques basées sur des approches IRM. L'association du fer et des dépôts amyloïdes doit également participer

à la physiopathogénie de la MA. Il serait en effet particulièrement tentant de relier les anomalies de l'homéostasie du fer cérébral chez les patients à l'induction ou au maintien d'un stress oxydatif, qui constitue d'ailleurs une cible thérapeutique largement explorée (eg vitamine E, polyphénols etc.). Il ne faut pas cependant limiter le rôle du fer (et des autres biométaux) dans la MA à la production de radicaux libres. Il est en effet notoire que les biométaux interagissent directement avec le peptide Aβ ou son précurseur et pourraient, par exemple, être des facteurs d'agrégation du peptide. Inversement il ne faut pas réduire le stress oxydatif dans la MA à un seul mécanisme qui reposerait sur l'élévation anormale des concentrations de fer. D'autres causes peuvent être évoquées, notamment un dysfonctionnement mitochondrial.

**M. Henri LACCOURREYE**

*Le prélèvement de muqueuse olfactive est-il toujours pratiqué pour le diagnostic précoce de la MA ? Les tests olfactifs sont-ils toujours pratiqués ?*

Les structures cérébrales olfactives et para-olfactives ne sont pas épargnées par la MA. L'exemple le plus frappant concerne le cortex (trans) entorhinal qui est l'une des régions les plus précocement et sévèrement touchée dans la maladie. La mise en évidence des lésions de la MA dans les régions les plus périphériques du système olfactif (muqueuse olfactive) reste par contre assez discutée ; la densité de ces lésions semble tout du moins faible. Associée à ces données conflictuelles de la littérature, la difficulté d'obtention des prélèvements biopsiques tempère l'espoir initialement émis d'un marqueur diagnostique de la maladie. Au niveau clinique, les troubles de l'olfaction sont précoces, fréquents et souvent sévères dans la MA. Leur sensibilité diagnostique est bonne (80 %) mais deux points viennent nuancer l'intérêt de l'évaluation des fonctions olfactives chez les patients : — la spécificité du diagnostic reste faible dans la mesure ou des anomalies de l'olfaction sont fréquemment rencontrées dans d'autres affections neurodégénératives, en particulier dans la maladie de Parkinson ; - il est vraisemblable que certains déficits olfactifs observés chez les patients atteints de MA pourraient s'expliquer par l'altération centrale des fonctions mnésiques et la répercussion de ce déficit dans toutes les modalités sensorielles, notamment l'olfaction.

**M. Jean-Baptiste PAOLAGGI**

*Y a-t-il des études de reproductibilité intra et interobservateurs dans l'imagerie de la M.A. ?*

Ce point concerne l'évaluation manuelle, quantitative ou semie quantitative, de l'atrophie cérébrale des patients, principalement sur la base d'images RMN. Le degré de formalisation des méthodes d'analyses morphologiques et leur part de subjectivité varient sensiblement d'une étude à l'autre. Le problème de la reproductibilité inter- et même intra-observateurs est important. Il est d'ailleurs mentionné et discuté dans les travaux de consensus du CERAD. Les études méthodologiques qui se sont spécifiquement intéressées à ce problème restent rares et apportent des conclusions souvent contrastées. Il est clair que, grâce aux développements méthodologiques récents, l'implémentation d'algorithmes de segmentation automatisée ou semie automatisée, requérant une intervention humaine limitée et procurant un gain sensible de temps d'analyse, ont largement contribué à l'élimination des facteurs de subjectivité et de variabilité inter-intra-individuelle dans l'évaluation du processus atrophique.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 363-380, séance du 12 février 2008

# La maladie d'Alzheimer : des lésions cérébrales aux perspectives thérapeutiques

MOTS-CLÉS : MALADIE D'ALZHEIMER/TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.

# *Alzheimer' s disease : from brain lesions to new drugs*

KEY-WORDS (Index Medicus) : ALZHEIMER DISEASE/DRUG THERAPY.

Françoise FORETTE*, Jean-Jacques HAUW**

**RÉSUMÉ**

*Une brève analyse critique des perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer est effectuée. Les traitements symptomatiques, actuellement axés, pour l'essentiel, sur la compensation du déficit cholinergique, sont susceptibles d'améliorations. L'action sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs et la prévention de l'excitotoxicité sont actuellement en développement. Les effets de ces traitements, non négligeables, resteront cependant limités puisqu'ils n'ont pas d'action sur la dégénérescence et la mort neuronale. D'autres pistes thérapeutiques, issues de la constatation épidémiologique de la réduction du risque de maladie d'Alzheimer chez les patients traités pour une autre affection, fournissent des indications pour la prévention. Les approches agissant spécifiquement sur le mécanisme des lésions cérébrales elles mêmes apportent les espoirs les plus solides. La prévention de l'accumulation du peptide A bêta dans le cerveau, notamment de ses formes les plus neurotoxiques fait l'objet de multiples essais. Il est aussi possible de lutter contre le dépôt dans les neurones de protéines tau anormalement phosphorylées qui sont neurotoxiques puisque les mutations des gènes les codant conduisent à la mort neuronale. Cela permettrait de retarder, voire de faire régresser, le processus pathologique. Il ne faut pas, enfin, négliger les espoirs à plus long terme qu'on fait naître les constatations convergentes d'une plasticité persistante des neurones humains adultes, et même vieillissants, et de la persistance de cellules souches susceptibles de générer des neurones différenciés dans le système nerveux central, plus particulièrement dans des régions les plus affectées par les lésions de la maladie.*

* Université Paris V, Hôpital Broca, Fondation nationale de Gérontologie, International Longevity Center (ILC)-France.

** Membre de l'Académie nationale de médecine.

*Tirés-à-part* : Professeur Françoise FORETTE, même adresse.

*Article reçu et accepté le 11 février 2008.*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 363-380, séance du 12 février 2008

**SUMMARY**

*We review the main therapeutic targets in Alzheimer's disease. Current treatments include cholinesterase inhibitors and the glutamate-modulating drug memantin. Other neurotransmitters such as serotonin, histamine and noradrenaline may also be targeted. Although useful, however, these symptomatic treatments do not prevent neuronal degeneration and death. Epidemiological studies suggest that treatments given for other reasons, such as antiinflammatory agents (including NSAIDs), cholesterol-lowering drugs, hormone replacement therapy and antioxidants, may prevent or improve Alzheimer-type dementia, but this is not always borne out in controlled clinical trials. Prevention of hypertension significantly reduces the incidence of vascular dementia and of Alzheimer-type dementia, albeit through an unknown mechanism. Alzheimer's disease is characterized by two main lesions : amyloid plaques and neurofibrillary tangles composed of aggregated A Bêta peptides and hyperphosphorylated tau. Active and passive immunization against A bêta has given promising results. Other exciting approaches include modulation of A bêta processing by inhibiting BACE1 or y-secretase or upregulating alpha-secretase ; A bêta peptide catabolism ; inhibition of bêta fibrillization ; and reducing tau phosphorylation or inhibiting tau aggregation. More remote possibilities include gene therapy and the use of growth factors to increase neurogenesis.*

Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, actuellement axés, pour l'essentiel, sur le déficit cholinergique (Dubois *et coll., ce numéro*) ont ouvert une nouvelle ère de recherche et de prise en charge du patient. Ils ont ébranlé le mythe de l'incurabilité absolue de la maladie et démontré aux chercheurs et aux investisseurs industriels qu'une démarche pas à pas, comparable à celle utilisée par les spécialistes du SIDA, était prometteuse. Ils ont prouvé qu'une amélioration des symptômes apportée par les traitements substitutifs, certes modérée mais appréciable par le médecin et les proches du patient, permettait à ce dernier de mener plus longtemps une vie qu'il jugeait la peine d'être vécue, entouré des siens. Il ne faut pas sous-estimer ce gain et il est regrettable que seul un faible nombre de patients en bénéficie.

De multiples autres approches thérapeutiques sont actuellement en évaluation, ou envisagées. Un certain nombre d'entre elles vise à *agir sur les autres systèmes de neurotransmetteurs* affectés au cours de la maladie d'Alzheimer : sérotoninergiques, histaminergiques, noradrénergiques, glutamatergiques et sur la prévention de l'excitotoxicité [1-3].

D'autres reposent sur des *hypothèses issues,* pour la plupart, *de constatations épidémiologiques* de la réduction du risque de maladie d'Alzheimer chez les patients traités pour une autre affection. Elles fournissent souvent des pistes pour la prévention.

Les considérables progrès de la connaissance de la maladie développés dans les articles précédents (Duyckaerts *et all.,* Octave *et all.,* Delatour et Dhenain*, ce numéro*) ont fait franchir simultanément deux nouvelles étapes.

- Il est maintenant licite d'envisager des *approches agissant spécifiquement sur les lésions cérébrales elles-mêmes*. L'intervention pourrait se faire sur celles qui sont susceptibles, dans de rares formes familiales, d'entraîner à elles seules l'ensemble de la pathologie : les mutations des gènes du précurseur de ce peptide A bêta, l'APP ou de protéines intervenant très précocement dans son métabolisme, les présénilines, qui conduisent à l'accumulation du peptide A bêta dans le cerveau. Il serait aussi possible de lutter contre le dépôt dans les neurones de protéines tau anormalement phosphorylées qui sont neurotoxiques puisque les mutations des gènes les codant conduisent à la mort neuronale. Cela permettrait de retarder, voire de faire régresser, le processus pathologique [1-3].
- L'apparition simultanée de techniques permettant la détection par imagerie cérébrale de l'une des protéines pathologiques autorise l'espoir d'un diagnostic assez précoce et spécifique pour qu'il soit possible d'intervenir aux stades encore initiaux de la désorganisation des circuits cérébraux, peut-être même avant qu'elle ne se produise.

Il ne faut pas, enfin, négliger les *espoirs à plus long terme* qu'ont fait naître les constatations convergentes d'une plasticité persistante des neurones humains adultes, et même vieillissants [4], et de la persistance de cellules souches susceptibles de générer des neurones différenciés dans le système nerveux central, plus particulièrement dans des régions les plus affectées par les lésions de la maladie [5].

Il faut cependant être clair. Ces approches reposent sur des hypothèses dont aucune n'a reçu de confirmation définitive à ce jour par une amélioration manifeste et durable des symptômes cognitifs des patients.

Nous effectuerons, dans un premier temps, une brève analyse critique des principaux essais basés sur les données épidémiologiques, susceptibles de fournir autant de pistes de prévention, puis analyserons brièvement les nouvelles stratégies curatives initiées ou projetées.

## APPROCHES BASÉES SUR LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les travaux épidémiologiques d'observation, souvent rétrospectifs, ont laissé penser qu'un certain nombre de substances prescrites au long cours pour une autre affection entraînaient une réduction de l'incidence de la maladie d'Alzheimer. La plupart de ces hypothèses n'ont malheureusement pas été confirmées par des essais contrôlés.

### Les anti-inflammatoires

Les observations neuropathologiques ont constaté une hyperactivité immunitaire cérébrale au cours de la maladie d'Alzheimer : activation microgliale dans la plaque sénile, réaction astrocytaire, production de cytokines inflammatoires dont certaines

(Interleukine-1 et interleukine-6) augmenteraient la synthèse du précurseur de la protéine amyloïde [6 pour revue]. Plusieurs études épidémiologiques ont en outre montré une relation inverse entre la survenue de la maladie d'Alzheimer, ou la détérioration cognitive, et la prise d'anti-inflammatoires [7]. Une méta analyse plus récente a cependant jeté un doute sur la signification de ces dernières données [8]. Les anti-inflammatoires pourraient agir, entre autres hypothèses, par une action directe sur la gamma sécrétase et réduiraient la production d'A bêta 42.

Les essais contrôlés menés avec des inhibiteurs de Cox ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas apporté la preuve d'une activité de prévention ou de ralentissement de la maladie [9]. D'autres essais sont en cours dans le domaine des troubles cognitifs débutants, appelés « Déficience cognitive légère » (DCL) ou souvent « Mild Cognitive Impairement » (MCI).

**Les produits agissant sur le métabolisme du cholestérol**

Les études épidémiologiques ont montré une baisse très importante de l'incidence de la maladie d'Alzheimer chez les patients traités par les statines [10, 11]. Ces données ont été confortées par une étude neuropathologique qui a montré un plus faible nombre de dégénérescences neurofibrillaires chez les patients traités par les statines, alors que la densité des plaques séniles était comparable à celle des patients non traités [12]. Cette association a reçu plusieurs ordres d'explications. La forme E4 de l'Apolipoprotéine E, dont on connaît le rôle dans le transport du cholestérol, est un puissant facteur de risque de la maladie d'Alzheimer sporadique. Le cholestérol joue un rôle important dans le métabolisme de l'APP et, sans doute, dans la production du peptide A bêta. De plus, la baisse du cholestérol inhibe les bêta et gamma sécrétases de neurones en culture et réduit la pathologie liée à l'A bêta chez les souris transgéniques [13].

En revanche, trois essais randomisés n'ont pas confirmé l'action de protection des statines. Il faut cependant souligner que, dans aucun d'entre eux, la cognition n'était un critère primaire [14-16]. D'autres travaux seront nécessaires pour mieux préciser les rapports entre l'élévation de cholestérol, la présence de l'APOE4, l'incidence des démences et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer, et enfin la protection possible par les statines [17].

**Les oestrogènes**

De nombreuses études épidémiologiques d'observation ont montré une action bénéfique des œstrogènes, en particulier du traitement hormonal substitutif, sur la cognition ou l'incidence des démences [18, 19]. Au contraire, l'ovariectomie avant la ménopause accroît ce risque [20]. Là encore, les essais contrôlés n'ont pas confirmé le rôle protecteur de ce traitement, tout en soulignant le risque de cancer et de complications cardiovasculaires qu'il induit lors d'une utilisation prolongée. D'autre essais seraient nécessaires, menés sur des femmes à risque cardiovasculaire

moindre, et avec les oestrogènes percutanés et les progestatifs naturels utilisés en Europe, pour confirmer ou infirmer les données américaines [21, 22].

### Les anti-oxydants

Ces traitements fournissent un nouvel exemple de contradiction entre les études épidémiologiques d'observation et les essais contrôlés qui éliminent les biais de sélection. Les premières ont montré l'effet bénéfique d'une alimentation riche en antioxydants [23, 24]. Un essai mené avec la sélégiline et la vitamine E avait constaté un ralentissement modeste de l'évolution de maladies d'Alzheimer modérément sévères [25] mais un essai contrôlé n'a pas montré d'effet sur la conversion du MCI en maladie d'Alzheimer [26].

### Les antihypertenseurs

De très nombreux travaux épidémiologiques prospectifs ont démontré la corrélation entre le niveau de la pression artérielle et la fréquence de survenue, quinze à vingt ans plus tard, d'une démence répondant aux critères cliniques soit de la maladie d'Alzheimer, soit d'une démence vasculaire [27, 28]. Deux essais contrôlés ont aussi, cette fois ci, prouvé que le traitement antihypertenseur était capable de réduire significativement l'incidence des démences de type Alzheimer et vasculaires dans l'étude Syst-Eur [29, 30] et des démences liées à une récidive d'accident vasculaire cérébral dans l'Etude Progress [31]. Des interrogations demeurent sur le mécanisme de la prévention, qui peut être lié notamment à la baisse de la pression artérielle, à l'effet spécifique de certains agents ou à l'association de plusieurs facteurs [32, 33]. D'autres essais sont indispensables pour préciser les liens entre les facteurs vasculaires, le mécanisme des démences des personnes âgées et de la maladie d'Alzheimer mais, dès aujourd'hui, il est important de promouvoir une nutrition équilibrée et la réduction de l'ensemble des facteurs de risque vasculaires, puisqu'ils ont fait leur preuve dans la prévention des maladies à la fois cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Il est possible de rapprocher de ces données les résultats de plusieurs travaux qui ont montré que la consommation de poissons [34], de fruits [35], l'activité physique [36], les activités de loisirs [37] et l'activité mentale pouvaient concourir à la prévention de la maladie d'Alzheimer [38].

## APPROCHES BASÉES SUR DE NOUVELLES STRATÉGIES

Parmi les interventions sur les désordres métaboliques responsables des lésions cérébrales, la plus communément proposée concerne l'hypothèse amyloïde

### L'Hypothèse amyloïde

Des deux cibles majeures possibles, le dépôt amyloïde extracellulaire de la plaque sénile et la dégénérescence neurofibrillaire intra neuronale, le choix s'est prioritai-

rement porté sur la première, sans doute pour deux raisons : d'une part, les anomalies génétiques de l'APP, susceptibles d'entraîner à elles seules l'ensemble de la cascade pathologique, ont été d'abord reconnues ; d'autre part, les modèles animaux nécessaires à l'exploration de cette hypothèse ont été de ce fait rapidement disponibles. Selon l'« hypothèse amyloide », le déséquilibre entre la production de l'A bêta et sa clairance physiologique est l'élément initiateur. Rappelons que dans les maladies familiales il pourrait être dû principalement à la surproduction d'A bêta liée aux mutations des gènes de l'APP et des présénilines. Les maladies sporadiques seraient la conséquence d'une réduction de la clairance de la protéine sous l'influence de facteurs de risque variés, qu'ils soient génétiques, tels l'APOE 4, ou liés à l'environnement. L'objectif est donc de tenter d'influencer la production, l'agrégation, le dépôt et/ou la clairance du peptide amyloïde A bêta.

***Les différentes approches anti-amyloïdes***

Trois types principaux de traitement basés sur cette hypothèse sont en développement : les modulateurs de sécrétases, l'immunothérapie active (vaccin) ou passive, les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde enfin.

• *Les modulateurs de sécrétases*

Le précurseur du peptide amyloïde (APP, protéine normale de 650 à 770 acides aminés), peut être sectionné par trois enzymes, alpha, bêta et gamma sécrétases, selon deux voies :

— Une voie non amyloïdogène, sous l'action de l'alpha sécrétase qui coupe en deux la séquence du peptide amyloïde (A bêta), libérant un long fragment de l'APP soluble, puis sous celle de la gamma sécrétase, qui clive le fragment C terminal.
— La voie amyloïdogène, sous l'action de la bêta sécrétase (ou BACE1) qui clive l'APP au début de la séquence de l'A bêta, puis sous celle de la gamma sécrétase qui le clive à la fin de cette séquence. Le fragment libre constitue les peptides amyloïdes ; les plus fréquents comportent 42 ou 40 acides aminés (A bêta 42, dont l'agrégation est la plus importante, ou A bêta 40).

Pour inhiber la voie amyloïdogène, l'objectif peut être soit d'inhiber les bêta ou gamma sécrétases, soit de stimuler l'alpha sécrétase.

— Les inhibiteurs de la bêta sécrétase (BACE1)

Les expérimentations animales ont démontré que les souris ayant subi une invalidation génique de cette enzyme (« knock-out BACE ») conservent un phénotype normal [39]. De plus, l'administration orale d'un inhibiteur non peptidique sélectif de BACE1 diminue le clivage bêta de l'APP et entraîne la réduction significative des peptides A bêta 40 et 42 du cerveau de souris transgéniques APP [40]. De très nombreux groupes ont synthétisé de tels inhibiteurs. Peu d'entre eux remplissent cependant l'ensemble des conditions nécessaires au développement de molécules thérapeutiques [41].

— Les inhibiteurs des gamma sécrétases.

Leur développement est théoriquement plus risqué car cette activité enzymatique est portée par un complexe protéique aux multiples substrats. L'inhiber risque d'affecter d'autres fonctions importantes, tel que le métabolisme de Notch, régulant par exemple la transcription de nombreux gènes lors du développement [42]. L'objectif est de découvrir des molécules inhibant sélectivement le clivage de l'APP et particulièrement la formation de l'A bêta 42 [43]. Certaines molécules qui n'affectent pas le signal Notch ont été développées [44]. Elles semblent bien tolérées dans des études de courte durée (six semaines), sans que le taux d'A bêta du liquide céphalo-rachidien soit toutefois modifié aux doses utilisées [45].

— Les activateurs de l'alpha sécrétase

Ils ont pour objectif d'orienter le métabolisme de l'APP vers la voie physiologique non amyloïdogène. Cette piste a été assez peu explorée. La majorité des études se sont portées sur l'utilisation d'agonistes muscariniques qui la stimulent de façon non spécifique. A titre d'exemple, la talsaclidine a entraîné une réduction du taux d'A bêta 42 dans le LCR [46]. Un activateur de la protéine kinase C, la bryostatine 1, augmente significativement l'activité de l'alpha sécrétase dans les fibroblastes de patients atteints de maladie d'Alzheimer et réduit la concentration de l'A bêta 42 dans le cerveau de souris double transgéniques APP-PS1. Cette molécule ayant déjà fait l'objet d'essais pour le traitement du cancer, des essais pourraient être mis en place assez rapidement chez les patients Alzheimer [47].

• *L'immunothérapie*

— L'immunothérapie active

L'immunothérapie active, appelée « vaccin », a été développée par Schenk *et al* [48] sur un modèle de souris transgénique ayant reçu le gène codant l'APP d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer : PDAPP (Val717 → Phe). L'immunisation périphérique par le peptide A bêta a, on le sait, donné des résultats encourageants : prévention ou régression des plaques amyloïdes, amélioration des troubles du comportement [49] et de la mémoire [50] qui ont stimulé un essai thérapeutique. Des méningo-encéphalites auto-immunes (6 % de la population traitée) attribuées à une réponse cellulaire T dirigée contre le fragment C terminal du peptide, firent interrompre cette étude de phase II [51, 52]. Cet essai raccourci ne démontra aucun bénéfice significatif sur les critères cognitifs pré-établis, mais une analyse post-hoc mit en évidence l'amélioration d'un critère composite. La diminution du volume cérébral total en Imagerie en Résonance Nucléaire suggéra la réduction de la charge en A bêta [53], hypothèse confortée par les données autopsiques [54, 55]. Les anticorps anti A bêta attendus ont été développés par 20 % des patients, le déclin cognitif et la détérioration des activités de la vie quotidienne de 19 d'entre eux étant inférieurs à ceux de neuf qui n'en avaient pas développé [56] (voir Dubois *ce numéro*).

Ces données encouragent clairement la poursuite des travaux dans cette voie, en évitant la réponse cellulaire T délétère. L'utilisation d'adjuvants différents, et surtout de fragments d'A bêta qui n'induiraient que la réponse humorale sans réponse lymphocytaire T, a fait l'objet de multiples essais précliniques et de nouveaux essais de phase II ont déjà été entrepris [57]. Un essai de phase III prudent est en développement.

— L'immunothérapie passive

L'immunisation passive à l'aide d'anticorps anti-A bêta en vue de traiter, voire prévenir, la maladie est un autre approche prometteuse. Des anticorps monoclonaux humanisés susceptibles de « drainer » l'A bêta vers le sang à travers la barrière hémato-encéphalique pourraient être « thérapeutiques » [58]. L'injection d'immunoglobulines intraveineuses chez 5 patients a, de fait, permis de diminuer le niveau d'A bêta total du liquide céphalo-rachidien et de l'augmenter de 233 % dans le sérum, alors que le test cognitif ADAS-cog s'améliorait de 3,7 point à six mois [59].

• *Les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde*

Prévenir la formation des agrégats oligomériques ou protofibrillaires présumés toxiques de l'A bêta est une autre approche thérapeutique très explorée [60]. On sait, par exemple, que les glycosaminoglycanes (GAG) se lient à l'A bêta et entraînent son agrégation [61]. (AlzhemedTM), molécule « gag-mimétique » destinée à interférer avec cette action, est en essai de phase III aux USA et en Europe, mais l'une des deux études a déjà été interrompue, ce qui conduit à un certain pessimisme sur l'efficacité de ce produit.

Les métaux tels que le zinc et le cuivre sont susceptibles d'accélérer l'agrégation de l'A bêta. Le chélateur Clioquinol (PBT-1) la réduit « *in vitro* » et chez les souris transgéniques APP2576. L'essai de phase II a montré une amélioration cognitive modeste, mais a été interrompu du fait d'une impureté iodée. D'autres essais avec une molécule dépourvue d'iode, PBT-2, ont été initiés [62].

**Les thérapeutiques ciblant la protéine Tau**

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), agrégats intra neuronaux de protéines tau anormalement phosphorylées observées dans de nombreuses maladies neurodégénératives, sont considérées secondaires à un déséquilibre entre l'activité des kinases et des phosphatases agissant sur cette protéine [63]. La liaison statistique entre leur densité dans le cortex associatif des patients et le déficit cognitif est plus forte que ne l'est celle des dépôts d'A bêta (voir Duyckaerts, *ce numéro*). L'identification de mutations du gène codant tau a montré que sa dysrégulation peut engendrer, à elle seule, la mort neuronale, mais conduit à des taupathies différentes. Au cours de la maladie d'Alzheimer, notamment des formes sporadiques, les rapports entre les anomalies des métabolismes de l'A bêta et de tau restent incomplètement élucidés. L'inhibition de la dégénérescence neurofibrillaire liée à la phosphorylation anormale de tau est donc une approche hautement prometteuse.

Le blocage des kinases de tau, l'activation de ses phosphatases ou la régulation de son agrégation sont autant de pistes thérapeutiques possibles, qui doivent être modulées en fonction du caractère ubiquitaire de l'action de la majorité de ces enzymes. La mise au point de modèles animaux pertinents est garante de l'efficacité de ces recherches [64].

— Inhibiteurs des kinases de tau

Certaines molécules candidates, qui réduisent la phosphorylation de tau en inhibant les kinases de cette molécule, telles que CDK5 ou GSK-3, ou le lithium, sont en expérimentation mais le nombre important de kinases et de phosphatases impliquées dans le processus rend aléatoire l'action d'une seule kinase [65, 66].

— Activateurs des phosphatases

Certains travaux ont suggéré que la restauration ou la sur-régulation des phosphatases de tau, pouvait être une autre approche pour inhiber sa phosphorylation anormale [67]. Il a été, en particulier, démontré que la phosphatase PP2A était impliquée dans la régulation de la phosphorylation de tau « *in vivo* ». Cette voie de recherche est d'autant plus prometteuse qu'il vient d'être démontré que la phosphorylation constitue un lien biochimique entre l'APP et tau (Octave et Pierrot, *ce numéro*).

Il est intéressant de constater que la mémantine, antagoniste des récepteurs NMDA, est aussi capable d'inhiber l'hyper phosphorylation de tau et la dégénérescence neuronale sur coupes de cerveaux de rat. Il a été suggéré que cet effet s'exerçait grâce à la restauration de l'activité de PP2A [67].

— L'inhibition de l'agrégation de tau

Plusieurs arguments laissent penser que l'agrégation de la protéine tau est responsable de la dégénérescence neuronale. Des molécules capables d'enrayer cette agrégation pourraient donc se révéler neuroprotectrices. Certaines candidates ont été identifiées [68]. Cette approche nécessite cependant de valider l'hypothèse du rôle délétère de l'agrégation, que certains auteurs considèrent comme un mécanisme de protection [69].

## LA PLASTICITÉ PERSISTANTE DES NEURONES HUMAINS ADULTES ET LES CELLULES SOUCHES

### La plasticité cérébrale chez l'adulte

La persistance d'une plasticité synaptique dans l'hippocampe au cours du vieillissement humain, alors qu'elle disparaît dans la maladie d'Alzheimer [70] a poussé à multiplier les études sur l'action des facteurs de croissance, notamment le « Nerve Growth factor » (NGF), le « Brain-derived-neurotrophic-factor » (BDNF) et le « Basic fibroblast growth factor » (FGF-2) dans plusieurs modèles animaux. Le

NGF, qui a des propriétés anti-apoptotiques et stimule la croissance des neurones cholinergiques du complexe magnocellulaire de la base (en particulier le noyau basal de Meynert), doit être administré par voie intra-cérébrale. Il a été utilisé dans un essai de thérapie génique de phase 1. Des fibroblastes autologues modifiés génétiquement, qui exprimaient le NGF humain, ont été injectés dans le télencéphale basal chez 8 patients, sans effet adverse. Leur suivi a montré une augmentation du métabolisme cortical en tomographie à émission de positons mais il n'y a pas eu d'amélioration significative de l'état intellectuel. L'examen neuropathologique dans un cas a suggéré une croissance dendritique marquée des neurones du noyau basal [71, 72]. Le BDNF paraît impliqué dans la formation des synapses et les processus de mémorisation. Il est diminué dans le tissu nerveux des patients. C'est aussi un candidat à l'utilisation thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer [73].

**Les cellules souches**

Des travaux récents ont montré la persistance de la neurogénèse dans le cerveau des patients décédés d'une maladie d'Alzheimer, l'augmentation de l'activité des cellules progénitrices dans le gyrus denté de la corne d'Ammon contrastant avec la baisse du nombre de cellules de ce type dans la zone sous ventriculaire [74]. Ces travaux récents doivent, bien entendu, être confirmés car ils reposent sur l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques dont la spécificité sur du tissu humain post-mortem doit encore être affirmée. Ils laissent pourtant penser que des interventions de stimulation de l'activité de différenciation neuronale pourraient être tentées. À titre d'exemple, dans le cerveau des patients, le niveau de FGF-2 est très élevé. Ce facteur trophique augmente l'activité mitotique des cellules progénitrices et réduit leur capacité à se différencier vers des neurones adultes. Il est possible de réduire son activité dans divers modèles, et donc d'induire la différenciation neuronale, en faisant agir d'autres facteurs trophiques ou des molécules comme la Cérébrolysine® ou l'allopregnanolone (3alpha-hydroxy-5alpha-pregnan-20-one) [75, 76].

De toutes façons, il ne faut pas nourrir trop d'espoirs : les tentatives de régénération ne peuvent être efficaces qu'à un stade encore peu évolué du processus pathologique. Les réseaux complexes de neurones élaborés pendant la lente maturation du cerveau (qui se poursuit jusqu'à l'âge de vingt ans et plus) ne se reconstruiront jamais parfaitement ; quelle que soit la redondance de l'organisation du système nerveux central, le stock de souvenirs risque de s'effacer si les circuits qui les portent ont disparu.

Cette liste des pistes de recherche n'est pas limitative. Certains auteurs insistent, par exemple, sur les stratégies luttant contre les anomalies de la conformation protéique de type amyloïde, présentes aussi bien dans les affections à prions que dans la maladie d'Alzheimer [77]. Les modulations du cycle cellulaire font aussi l'objet de multiples recherches dans toutes les affections neurodégénératives et, bien entendu, dans la maladie d'Alzheimer [78].

L'ensemble de ces travaux peut paraître très encourageant. Plusieurs réserves doivent cependant être faites. Il y a parfois loin entre la maladie humaine et le modèle

animal, qui doit toujours être parfaitement adapté à la question posée [64]. La barrière hémato-encéphalique est discrètement altérée dans la maladie d'Alzheimer. Elle reste un facteur limitant de l'utilisation de nombre de molécules prometteuses dans les maladies humaine [79, 80]. Les déceptions issues de l'interprétation d'études épidémiologiques rétrospectives se sont récemment multipliées, nous l'avons plusieurs fois souligné. Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer et celui de MCI reposent, dans la grande majorité des cas, sur des critères seulement cliniques. Lorsqu'il est confronté aux données de l'examen neuropathologique, il s'avère souvent controuvé ou modulé par des facteurs associés dont le rôle peut être confondant, telles la maladie de Parkinson ou, surtout, les affections vasculaires cérébrales. Plus encore, le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer est encore d'une spécificité imparfaite, notamment chez les personnes âgées, et les « cas de contrôle » (personnes intellectuellement normales) ne sont pas toujours, loin de là, dépourvus des mêmes lésions [81, 82, 83]. Enfin, il est probable qu'aucune « thérapie miracle universelle » ne sera jamais obtenue. En matière de maladie d'Alzheimer aussi, tout malade est individuel et les traitements devront être adaptés à chacun.

De grands efforts doivent être faits pour améliorer la thérapeutique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, encourager la juste prescription de médicaments recommandés et essentiels. Il est pour cela indispensable d'améliorer l'information de tous, la formation des médecins et de lutter contre la discrimination dont les patients âgés sont parfois l'objet. Au-delà, la découverte de traitements enfin curatifs, et surtout préventifs, est indispensable, pour des raisons aussi bien humaines que sociales et économiques. Un retard de cinq ans du début de la maladie réduirait sa prévalence de 50 % ; un délai de dix ans la réduirait de 75 % [84]. Si l'on adapte les projections américaines [85] aux données démographiques françaises, il est facile de calculer que le seul recul d'un an de l'âge de début de la maladie représenterait un gain de 1,30 milliards d'euros en France, pour la seule année 2017.

Bien entendu, la prévention est le but principal. Il est indispensable, pour analyser les facteurs et les médicaments efficaces, de mettre en œuvre un puissant effort de recherche fondamentale, un petit nombre d'études prospectives de qualité s'adressant aux questions essentielles, prenant en compte les nombreux biais méthodologiques possibles, utilisant les méthodes modernes les plus adaptées de détection précoce (ce qui ne veut pas toujours dire les plus coûteuses), qu'elles soient neuropsychologiques, biologiques ou d'imagerie. Il est aussi capital d'analyser la signification des troubles cognitifs débutants au cours du « MCI ». Il faut prévoir dans ces études, chaque fois que possible, des études neuropathologiques post-mortem [86, 87]. L'association France Alzheimer l'a compris et encourage ses membres au don du cerveau pour la recherche qui permet de développer les études fondamentales et de vérifier l'impact et l'innocuité des traitements. Les centres de ressource biologique où sont collectés, sélectionnés, stockés et distribués ces prélèvements doivent être prioritairement aidés. Il est enfin nécessaire que soient favorisés et la collaboration entre recherche fondamentale et industrie pharmaceutique, et les essais thérapeutiques.

Peut-on, d'ailleurs, encore opposer recherche fondamentale et appliquée, modèles animaux, étude du tissu pathologique et essais thérapeutiques ? Il est manifeste, pour ce qui concerne le traitement de la maladie d'Alzheimer, qu'il s'agit là de rhétorique archaïque. La recherche contemporaine doit intégrer tous ces abords. La guérison du fléau que constitue aujourd'hui la maladie d'Alzheimer ne paraît pas hors de portée du progrès médical.

## BIBLIOGRAPHIE


[1] Blennow K., DE Leon M.J. — Alzheimer's disease. *The Lancet*, 2007, *368*, 387-403.

[2] Klafki H.W., Staufenbiel M., Kornhuber J., Wiltfang J. — Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, *129*, 2840-55.

[3] Davis J.B., Bountra C., Richardson J. — Perspectives of Alzheimer'disease treatments. In : Dementias, *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 89, Eds C Duyckaerts et I Litvan, Elsevier BV, sous presse.

[4] Palop J.J., Chin J., Mucke L. — A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006, *443*, 768-73.

[5] Lledo P.M., Gheusi G. — Neurogénèse adulte : aspects fondamentaux et potentiels thérapeutiques. *Bull Acad Natl Med*. 2006, 190, 385-400.

[6] Mcgeer E.B., Mcgeer P.L. — Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry,* 2003, *27*, 741-9.

[7] Szekely C.A., Thorne J.E., Zandi P.P. — Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease : a systematic review. *Neuroepidemiology*, 2004, *23*, 159-69.

[8] Salpeter S.R, Gregor P., Ormiston T.M., Whitlock R., Raina P., Thabane L., Topol E.J. — Meta-analysis : cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2006 ; 119 : 552-9.

[9] Aisen P.S., Schafer K.A., Grundman M. *et al.* — Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289, 2819-26.

[10] Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S., Seshadri S., Drachman D.A. — Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 2000, *356,* 1627-31.

[11] Wolozin B. — Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2004, *41*, 7-10.

[12] Li G., Larson E.B., Sonnen J.A., Shofer J.B., Petrie E.C., Schantz A. *et al.* — Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease *Neurology*, 2007, *69*, 878-885.

[13] Refolo L., Malester B., Lafrancois J., Bryant-Thomas T., Wang R. *et coll.* — Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol. Dis*., 2000, *7*, 321-331.

[14] Sheperd J., Blauw G.J., Murphy M.B. *et al.* — Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000, *360,* 1623-30.

[15] Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF. Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2002*, 360*, 7-22.

[16] Li G., Higdon R., Kukull W.A. *et al.* — Statin therapy and risk of dementia in the elderly : a community-based prospective cohort study. *Neurology*, 2004, *63*, 1624-8.

[17] Wolozin B., Manger J., Bryant R., Cordy J., Green R.C., Mckee A. — Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. *Acta. Neurol. Scand. Suppl*. 2006, *185,* 63-70.

[18] Leblanc E.S., Janowsky J., Chan B.K., Nelson H.D. — Hormone Replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2001, *285*, 1489-99.

[19] Hogervorst E., Yaffe K., Richards M., Huppert F. — Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. Cochrane database *Syst. Rev.* 2002, *3*, CD003799.

[20] Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M., Ahlskog J.E., Grossardt B.R., De andrade M., Melton L.H. — Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*, 2007, *69*, 1074-1083.

[21] Mulnard R.A., Cotman C.W., Kuller I. *et al.* — Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease : a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA*, 2000, *283*, 1007-15.

[22] Shumaker S.A., Legault C., Kuller L. *et al.* — Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : Women Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 2004, *291*, 2947-58.

[23] Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. *et al.* — Dietary intake of antioxydants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 2004, *287*, 3223-29.

[24] Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. *et al.* — Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*, 2002, *287*, 3230-37.

[25] Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. *et al.* — A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as a treatment for Alzheimer's disease. N. Eng. J. Med., 1997, 336, 1216-22.

[26] Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. *et al.* — Vitamin E and donezepil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Eng. J. Med.*, 2005, *352*, 2379-88.

[27] Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. *et al.* — 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, *347*, 1141-5.

[28] Hanon O., Seux M.L, Lenoir H., Rigaud A.S., Forette F. — Hypertension and dementia. *Curr. Cardiol. Rep*., 2003, *6*, 435-40.

[29] Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. *et al.* — Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet,* 1998, *352*, 1347-51.

[30] Forette F., Seux M.L., Staessen J. *et al.* — The prevention of dementia with antihypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-eur) study. *Arch. Int. Med.*, 2002, *162*, 2046-52.

[31] Tzourio C., Anderson C., Chapman N. *et al.* — PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 2003, *163*, 1069-75.

[32] Birkenhéger W.H., Forette F., Seux M.L. *et al.* — Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementia in older patients with hypertension. *Arch. Int. Med*. 2002, *161*, 152.

[33] Hanon O., Péquignot R., Seux M.L. *et al.* — Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J. Hypertens.*, 2006, *1*, 2101-7.

[34] Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. *et al.* — Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2003, *60*, 940-6.

[35] Baberger-Gateau P., Raffaitin C., Letenneur L., Berr C., Tzourio C., Dartigues J.F. — Alpérovitch A Dietary pattern and risk of dementia. The Three-City cohort study. *Neurology*, 2007, *69*, 1921-1930.

[36] Simonsick E.M. — Fitness and cognition : encouraging findings and methodological considerations for future work. *J. Am. Geriatr. Soc*., 2003, *51*, 570-1.

[37] Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J. *et al.* — Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med., 348*, 2508-16.

[38] Coyle J.T. — Use it or lose it — Do effortful mental activities protect against dementia ? *N. Engl. J. Med*., 2003, *348*, 2489-90.

[39] Luo Y., Bolon B., Kahn S. *et al*. — Mice deficient in BACE1, The Alzheimer beta-secretase, have normal phénotype and abolished beta-amyloïd generation. *Nat. Neurosci*., 2001, *4*, 231-32.

[40] Hussain I., Hawkins J., Harrison D. *et al*. — Oral administration of a potent and selective non peptidic BACE1 inhibitor decreases beta-cleavage of amyloid precursor protein and amyloid beta production *in vivo*. *J. neurochem*., 2007, *100*, 802-9.

[41] Hills I.D., Vacca J.P. — Progress toward a practical BACE-1 Inhibitor. *Curr. Opin Drug Discov. Devel*., 2007, *4*, 383-91.

[42] Hull M., Berger M., Heneka M. — Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease : how far have we come ? Drugs, 2006*, 66*, 2075-93.

[43] Evin G., Sernee M.F., Masters C.L. — Inhibition of gamma-secretase as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease : propescts, limitations and strategies. *CNS Drugs*, 2006, *20,* 351-72.

[44] Petit A., Bihel F., Alves da costa C., Pourquie O., Checler F., Kraus J.L. — New protease inhibitors prevent gamma-secretase production of Abeta 40/42 without affecting Notch cleavage. Nat. Cell. Biol., 3, 507-11.

[45] Siemers E., Skinner M., Dean R.A. *et al*. — Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentration after administration of a gamma-secretase inhibitor in volonteers. *Clin. Neuropharmacol*., 2005, *28*, 126-32.

[46] Hock C., Maddalena A., Raschig A., Müller-Spahn F., Eschweiler G. et coll. — Treatment with the selective muscarinic m1 agonist talsaclidine decreases cerebrospinal fluid levels of A beta 42 in patients with Alzheimer's disease. *Amyloid*, 2003, *10*, 1-6.

[47] Etcheberrigaray R., Tan M., Dewatchter I. *et al.* — Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, *101*, 1141-46.

[48] Schenk D., Barbour R., Dunn W. *et al*. — Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse, *Nature*, 1999, *400*, 173-177.

[49] Janus C., Pearsin J., Mclaurin J. *et al*. — A peptide immunisation reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, *408*, 979-82.

[50] Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E. *et al*. — A b peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature,* 2000, *408*, 982-85.

[51] Orgogozo J.M., Gilman S., Dartigues J.F. *et al.* — Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization, *Neurology*, 2003, *61*, 46-54.

[52] Gilman S., Koller M., Black R.S. — Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 2005, *64*, 1553-62.

[53] Fox N.C., Black R.S., Gilman S. *et al*. — Effects of beta immunization (AN 1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*, 2005, *64*, 1563-72.

[54] Nicoll J.A., Wilkinson D., Holmes C., Markham H., Weller C.O. — Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat. Med.*, 2003, *9*, 448-52.

[55] Masliah E., Hansen L., Adam A. *et al*. — Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology*, 2005, *64*, 129-31.

[56] Hock C., Konietzko U., Streffer J.R. — Antobodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neron*, 2003, *38*, 547-54.

[57] Agadjanyan M.G., Ghochikian A., Petrushina I. *et al.* — Prototype Alzheimer's disease vaccine using the immunodominant B cell épitope from beat amyloîd and promiscuous T cell epitope pan HLA DR-binding peptide. *J. Immunol*., 2005, *174*, 1580-6.

[58] Fillit H. — Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2004, *3*, 704.

[59] Dodel R.C., Du Y., Depboylu C. *et al.* — Intravenous immunoglobulin containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004, *75,* 1472-14.

[60] Haass C., Selkoe D.J. — Soluble protein oligomers in neurodegeneration : lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*., 2007, *8*, 101-12.

[61] Van horssen J., Wesseling P., Van den heuvel L.P. *et al.*— Heparan sulphate proteoglycans in Alzheimer's disease and amyloid-related disorders*, Lancet Neurol*. 2003, *2*, 482-92.

[62] Ritchie C.W., Bush A.I., Mackinnon A. et *al.* — Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease : a pilot phase 2 clinical trial, *Arch. Neurol*., 2003, *60*, 1685-1691.

[63] Buée L., Delacourte A. — Tauopathie et maladie d'Alzhemer, un processus dégénératif à part entière. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil., 2006, 4, 1-12.

[64] Delacourte A., Buée L. — Animal models of Alzheimer's disease : A road full of pitfalls. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil*., 2005, *3*, 261-270.

[65] Buée L., Bussière T., Buée-Scherrer V., Delacourte A., Hof P.R. — Tau proteins isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res. Rev.,* 2000, *33*, 95-130.

[66] Zhong J., Lee W.H. — Lithium : a novel treatment for Alzheimer's disease ? Expert *Opin. Drug Saf*., 2007, *6*, 375-83.

[67] Chohan M.O., Khatoon S., Iqbal I.G., Iqbal K. — Involvement of I2PP2A in the abnormal hyperphosphorylation of tau and its reversal by Memantine. FEBS Lett. 2006, *580*, 3973-9.

[68] Pickhardt M., Gazova Z., Von bergen M. *et al*. — Antrhaquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments *in vitro* and in cells. *J. Biol. Chem.,* 2005, *280*, 3628-35.

[69] Lee h.g., perry G., Moreira P.L. et *al.* — Tau phosphorylation in Alzheimer's disease : pathogen or protector ? *Trends Mol. Med*., 2005, *11*, 164-9.

[70] West M.J., Coleman P.D., Flood D.G., Troncoso J.C. — Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer disease *Lancet*, 1994, *344*, 769-772.

[71] Tuszynski M.H., Thal L., Pay M., Salmon D.P., U H.S., Bakay R., Patel P. *et al.* — A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med*., 2005, *11*, 551-555.

[72] Tuszynski M.H. — Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. Alzheimer *Dis. Assoc. Disord*., 2007, *21*, 179-189.

[73] Allen S.J., Dawbarn D. — Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin. Sci. (Lond),* 2006, *110*, 175-91.

[74] Ziabreva I., Perry E., Perry R., Minger S.L., Ekonomou A., Przyborski S., Ballard C. — Altered neurogenesis in Alzheimer's disease. *J. Psychosom. Res*., 2006, *61*, 311-6.

[75] Brinton R.D., Wang J.M. — Preclinical analyses of the therapeutic potential of allopregnanolone to promote neurogenesis *in vitro* and *in vivo* in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*., 2006, *3*, 11-7.

[76] Chen H., Tung Y.C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. — Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol. Aging*. 2007, *28*, 1148-62.

[77] Wisniewski T., Sigurdsson E.M. — Therapeutic approaches for prion and Alzheimer's diseases. *FEBS J.,* 2007, *274*, 3784-98.

[78] Woods J., Snape M., Smith M.A. — The cell cycle hypothesis of Alzheimer's disease : suggestions for drug development. *Biochim. Biophys Acta*., 2007, *1772*, 503-8.

[79] Bowman G.L., Kaye J.A., Moore M., Waichunas B.A., Carlson N.E., Quinn J.F. — Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease : stability and functional significance. *Neurology*, 2007, *68*, 1809-1814.

[80] Desai B.S., Monahan A.J., Carvey P.M., Hendey B. — Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease : implications for drug therapy. *Cell Transplant*., 2007, *16*, 285-99.

[81] Bowler J.V., Munoz D.G., Merskey H., Hachinski V. — Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, *64*, 18-24.

[82] Neuropathology Group study of the Medical Research Council Cognitive Function and Aged study (MRC CFAS) Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *The Lancet*, 2001, *357*, 168-175.

[83] Zekry D., Duyckaerts C., Belmin J., Geoffre C., Moulias R., Hauw J.J. — Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly. Agreement with neuropathology. *J. Neurol.*, 2002*, 249*, 1529-1534.

[84] Thal L.J., Carta A., Doody R., Leber P., Mohs R., Schneider L., Shimohama S., Silber C. — Prevention protocols for Alzheimer disease : position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*, 1997, *11*(suppl 3), 46-49.

[85] Brookmeyer R. *et al*. — Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am. J. Public Health*., 1998, *88,* 1337-1342.

[86] Cummings J.L., Doody R., Clark C. — Disease-modifying therapies for Alzheimer disease. Challenge to early intervention. *Neurology*, 2007, 69, 1622-1634.

[87] Feldman H.H., Jacova C. — Primary prevention and delay of onset of AD/dementia. *Can. J. Neurol. Sci*., 2007, *34* S, 84-89.

## DISCUSSION

### M. Pierre PICHOT

*Dans le groupe des affections autrefois regroupées sous le terme " démences séniles ", quel est le pourcentage des différentes affections, en particulier de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires* ?

Les démences vasculaires et les démences mixtes (de mécanisme à la fois dégénératif de type Alzheimer et vasculaire) occupent en effet une place importante dans le groupe des anciennes « démences séniles ». Leurs proportions respectives ont considérablement varié au cours du temps, reflétant la mode médicale : les démences vasculaires ont été considérées largement prédominantes jusqu'aux années 70, puis ce fut le tour de la maladie d'Alzheimer. Les chiffres avancés varient en fonctions des

critères diagnostiques retenus (13 à 30 % des démences des personnes âgées seraient d'origine vasculaire, contre 55 à 60 % pour ce qui concerne la maladie d'Alzheimer). On insiste aujourd'hui sur la fréquence des démences mixtes.

**M. Claude DREUX**

*Malgré l'absence d'études contrôlées concernant la prévention primaire de la M.A., faut-il cependant recommander les traitements anti-hypertenseurs, les statines, les oestrogènes, les antioxydants, etc. ?*

Oui, bien sûr il faut recommander la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire car les antihypertenseurs et les statines ont fait preuve d'efficacité dans la prévention des AVC et des cardiopathies ischémiques. Dans l'état actuel des connaissances, en revanche, on ne peut recommander la prescription large et surtout prolongée des oestrogènes. Toute prescription de THS devra se faire cas par cas en pesant le bénéfice/risque. Les antioxydants méritent et nécessitent d'autres études.

**M. Pierre RONDOT**

*Un traitement pas la DHEA avait été préconisé précédemment devant l'Académie nationale de médecine. Qu'en est-il actuellement ?*

L'étude que nous avons menée avec Etienne Baulieu ne permet pas à l'heure actuelle de penser que la DHEA améliore les fonctions cognitives chez les sujets indemnes de maladie d'Alzheimer. Pour prouver que cette approche est préventive il faudrait un essai contrôlé contre placebo au long cours (quatre à huit ans) sur une très large population (plus de cinq mille sujets). Il n'existe aucune étude de ce type.

**M. Alain Abbas SAFAVIAN**

*Parmi les approches épidémiologiques que vous avez si bien exposées, approches qui peuvent être porteuses de perspectives intéressantes en thérapeutique et en prévention, deux questions : — quelle approche épidémiologique avec les maladies métaboliques et notamment avec le diabète d'une part et les dysthyroïdies d'autre part ? Et — quelle approche avec la consommation d'alcool ?*

Il a été démontré par plusieurs études épidémiologiques que le diabète est un facteur de risque non seulement de démence vasculaires mais aussi de maladie d'Alzheimer. Le risque est multiplié par deux à trois suivant les études. Il est clair que cela doit encourager un contrôle des plus stricts de cette affection. En revanche les dysthyroi-dies peuvent donner des altérations des fonctions cognitives assez éloignées du tableau clinique de la maladie d'Alzheimer. Elles doivent, bien entendu être soigneu-sement équilibrées. L'étude française Paquid a démontré que la prévalence de la

maladie d'Alzheimer était inférieure chez les consommateurs relativement modérés d'alcool (un à trois verres de vin par jour) par rapport à celle des personnes qui déclarent ne jamais boire d'alcool. Cette protection a été confirmée par d'autres études avec d'autres alcools.

**M. Bernard PESSAC**

*Épidémiologie : quelle est la fréquence de la maladie en fonction du sexe, de l'âge et de l'origine géographique, etc ?*

La maladie est plus fréquente chez la femme après quatre-vingts ans. Les proportions respectives des maladies d'Alzhiemer et des démences vasculaires changent suivant les continents en fonction de la prévalence des maladie vasculaires. La maladie d'Alzheimer est plus fréquente que la démence vasculaire en Amérique du Nord (75 %), moins fréquente en Asie, (46 %) et les chiffres sont intermédiaires en intermédiaires (61 %).

**M. Jacques PHILIPPON**

*Existe-t-il un décalage dans le temps entre l'apparition des premiers signes cliniques et les lésions radiologiques puis visibles en IRM au niveau de l'hippocampe et du cortex cingulaire postérieur ?*

Il se passe probablement plus de trente ans entre l'apparition des premières lésions et celle des signes cliniques. Les techniques d'IRM sont récentes. Une étude montre un délai de six ans entre les premiers signes d'atrophie hippocampique et la survenue de la maladie clinique. Des études longitudinales de population en cours devraient apporter des informations plus précises (étude 3 C).

**M. Jacques BATTIN**

*Que reste-t-il de la démence de Pick ?*

Elle continue à faire partie de la classification des démences dégénératives au sein des dégénérescences fronto-temporales

**M. André VACHERON**

*Vous avez évoqué l'intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention de la maladie d'Alzheimer. Qu'en est-il de l'aspirine prescrit fréquemment pendant des décennies en cardiologie* ?

Les études récentes sont négatives.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 381-391, séance du 26 février 2008

**COMMUNICATION**

# Un état des lieux de l'expertise psychiatrique au pénal

MOTS-CLÉS : PSYCHIATRIE MÉDICOLÉGALE. ÉCHELLES D'ÉVALUATION EN PSYCHIATRIE. RESPONSABILITE LÉGALE. VIOLENCE/PSYCHOLOGIE.

## *Forensic psychiatry*

KEY-WORDS (Index Medicus) : FORENSIC PSYCHIATRY. PSYCHIATRIC STATUS RATING SCALES. LIAILITY, LEGAL. VIOLENCE, PSYCHOLOGY.

Jean-Pierre OLIÉ**, Henri LÔO *

**RÉSUMÉ**

*La pratique de l'expertise psychiatrique pénale garde son objectif initial : évaluer l'état mental des criminels, comme dans l'ensemble des pays comparables, pour confier au soin psychiatrique ceux qui présentent des signes de maladie. La formulation des questions a introduit un distingo entre abolition du discernement et du contrôle des actes (aboutissant à une décision d'irresponsabilité) et altération du discernement ou du contrôle des actes, supposée atténuer le niveau de responsabilité. La diminution du nombre de cas d'irresponsabilité pénale participe à l'augmentation significative du pourcentage de malades mentaux dans les prisons. On constate un nombre croissant de sujets confrontés à la sanction judiciaire ensuite orientés vers le soin psychiatrique. Plus qu'un débat sur les limites entre responsabilité et irresponsabilité du malade criminel, la question est de savoir quelle stratégie, punir ou soigner, est la mieux adaptée à la prévention de futures récidives. Les études en population générale ou clinique démontrent qu'un faible pourcentage de malades psychiatriques ont des comportements violents. Ceux-ci sont du ressort du psychiatre mieux armé pour traiter une pathologie identifiée que pour prédire un comportement ou accompagner des déviances pour lesquelles il n'existe ni preuve d'une maladie évolutive, ni thérapeutique à l'efficacité démontrée. L'éthique du psychiatre impose de faire connaître les progrès de son savoir, des hypothèses physio et psychopathologiques et des thérapeutiques ; elle doit aussi conduire à dire les limites d'une spécialité pour laquelle les examens paracliniques sont encore du domaine de la recherche. Ceci justifie plus de rigueur clinique encore qu'en d'autres champs de la médecine.*

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Service de Santé mentale et de thérapeutique, Hôpital Sainte-Anne, 1, rue Cabanis 75014 Paris.

*Tirés-à-part* : Professeur Jean-Pierre OLIE, même adresse.
*Article reçu le 26 mars 2007, accepté le 26 novembre 2007.*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 381-391, séance du 26 février 2008

**SUMMARY**

*Current situation : in France about 700 psychiatrists are licensed to determine criminal responsibility before the courts, in other words to assess whether a criminal was capable of knowing what he or she was doing or of controlling him or herself. Criminals who are considered irresponsible are committed to psychiatric hospitals. Criminals who are considered to have diminished judgment or control may nonetheless be prosecuted and jailed. Psychiatric experts may also be asked to predict aggressive behaviour, and to identify determinants of crime. Too often the answers are not fully grounded in science, and this is not made sufficiently clear. There are 26 psychiatric wards in French prisons, which only treat inmates who accept to be treated. When prisoners are prescribed compulsory treatment, they are discharged from prison and transferred to a psychiatric ward. This situation is more and more frequent but is not the most convenient : it delays treatment and does not facilitate long-term therapeutic relationships. Responsibility or pragmatism ? About 20 % of French prison inmates are psychotic, and these individuals are at risk of repetitive violent behaviour if left untreated. The main question is not one of criminal responsibility, but rather the most effective response to antisocial behaviour : is punishment or medical treatment the most effective way of preventing future crimes and protecting society ? Ethical aspects : the situation could be improved by a number of measures. For example, training in forensic psychiatry should be obligatory before accreditation before a Court, and psychiatric diagnoses should be based systematically on the ICD10. Psychiatrists have a special duty to inform on advances and uncertainties in their field, in terms of diagnosis, prognosis and treatment.*

## INTRODUCTION

Les désordres mentaux sont à l'origine de comportements déviants voire antisociaux. Interrogations et controverses persistent pour distinguer les déviances liées à des traits pathologiques de personnalité ou des styles de vie anormaux d'une part et les déviances symptomatiques d'une maladie psychiatrique d'autre part.

### État des lieux

Environ sept-cents psychiatres sont inscrits comme experts sur les listes des Cours d'Appel. Avant d'être jugé tout criminel doit bénéficier d'un examen psychiatrique ; il s'agit de savoir si au moment des faits le sujet était ou non en situation de libre arbitre. Il est en effet admis que certains états mentaux pathologiques abolissent discernement et contrôle des actes. Les questions posées à l'expert psychiatre vont au-delà de cette seule interrogation : désormais il ne s'agit plus simplement de décrire une possible affection psychiatrique mais de dire le lien pouvant exister entre les faits reprochés et l'éventuelle maladie, en un mot de préciser l'imputabilité.

Le juge demande aussi au psychiatre de se prononcer sur :

— les traits de personnalité et leur potentielle évolutivité ;
— l'état de dangerosité du sujet : ceci revient à prédire les risques de comportements violents alors que la psychiatrie n'a guère su établir des critères prédicteurs d'agressivité ou violence [1].

La formulation longtemps retenue pour interroger l'expert psychiatre était : « le sujet présentait-il un état de démence au temps de l'action ? ». La question est désormais : « le sujet était-il au moment des faits soumis à un état altérant ou abolissant discernement et contrôle des actes ? ». En cas d'abolition, on revient à l'état de démence : le sujet est irresponsable, l'affaire classée pour non lieu psychiatrique, le malade orienté vers l'hôpital psychiatrique sous hospitalisation d'office. Celle-ci ne pourra être levée qu'après un arrêté préfectoral pris sur demande du psychiatre traitant validée par deux avis expertaux indépendants. Abolition du discernement est donc synonyme de priorité aux soins sans négliger le risque social : la sortie de l'hôpital ne peut être décidée par un seul médecin. Si l'expert conclut à une altération du discernement le sujet est considéré responsable de son acte. Il sera jugé aux Assises mais ses défenseurs essaieront de souligner les signes de pathologie mentale pour obtenir une atténuation de la sanction ; celle-ci peut alors être étonnamment légère au regard de l'acte reproché.

Une pathologie psychiatrique peut au contraire conduire à une... aggravation de la sanction par un réflexe de protection d'un jury impressionné par de telles anomalies : certains dénoncent une telle éventualité comme une forme de violence légale à l'encontre du malade mental [11]. Abolition ou altération du discernement ?

Un débat existe parmi les professionnels pour tracer les limites de l'imputabilité de l'acte à la maladie et définir la meilleure proposition pour les malades criminels :

— pour quelques-uns, qui ne sont pas les moins actifs, le non lieu judiciaire pour motif psychiatrique efface une réalité et « prive » le malade de son acte ; les mêmes soulignent le risque de clôture prématurée de l'enquête, avant même que la preuve ne soit bien établie concernant l'identité du coupable. L'idée est effectivement insoutenable qu'un malade puisse être indûment considéré auteur d'un crime dont il ne serait certes pas puni ;

— on peut certes accepter l'idée selon laquelle la dignité de tout sujet suppose qu'il soit comptable de ses actes et que, même malade, il mérite le même traitement social que quiconque : hélas la maladie peut rendre évidente l'incapacité du sujet à comprendre le sens de la punition et à amender ses comportements sous l'effet de celle-ci ;

— pour le plus grand nombre des professionnels le bon sens et l'éthique imposent a priori que la pathologie sous tendant l'acte soit en priorité médicalement traitée [3].

Un point de difficulté dans ce débat, punir ou soigner, tient au fait que le malade mental accomplissant un acte criminel garde une part de lucidité : pour certains experts ceci justifie une confrontation à la réalité des faits et leurs conséquences. D'ou la notion d'atténuation de la responsabilité : les signes de maladie sont mentionnés et le déterminisme de l'acte imputé aux dimensions psychologiques « physiologiques » qu'il est pourtant périlleux de distinguer dans le contexte d'un trouble psychique avéré..

Ce débat pèserait peu s'il n'était que théorique : de plus en plus les expertises concluent à une altération de la responsabilité d'où une diminution des cas de non lieu psychiatrique [7].

**Conséquences de cet état des lieux**

Déclaré responsable le criminel malade est confronté à la Cour d'Assises et la prison : priorité est à l'application de la décision du jury populaire. A la sortie de prison, la même pathologie aura une probabilité élevée de rester évolutive, à l'origine d'une répétition des mêmes troubles du comportement.

Une étude américaine sur vingt-cinq jeunes criminels laisse à réfléchir : elle a montré que tous avaient des anomalies cérébrales, neuropsychologiques ou cliniques et que les deux tiers d'entre eux étaient porteurs d'une maladie mentale avérée [5].

En France, comme dans la majorité des pays, le criminel perd automatiquement certains avantages sociaux : fonctionnaire il est radié. La décision expertale aboutit aussi à ce type de conséquence. Les psychiatres travaillant en milieu carcéral ne peuvent dispenser des soins qu'acceptés par le détenu. Ceci est vrai aussi dans les structures de soins psychiatriques existantes au sein de vingt-six établissements pénitentiaires, les SMPR (Services Médico-Psychologiques Régionaux). La création d'unités de soins psychiatriques pouvant accueillir des prisonniers malades mentaux est en cours : ces Unités d'Hospitalisation Spécialement Aménagée ou UHSA seront au nombre de dix-sept pour traiter sans leur consentement des détenus malades mentaux [7].

En réalité ce processus est déjà entamé : un nombre croissant de criminels malades sont aujourd'hui transférés de la prison en Unités pour Malades Difficiles ou UMD. Ceci survient lorsque le malade est en danger face à ses co-détenus ou plus rarement lorsqu'il paraît lui-même dangereux. Dès lors le circuit du malade criminel est : Cour d'Assises, prison, soins psychiatriques. On estime à 10 à 20 % le nombre des détenus porteurs d'un trouble schizophrénique [5]. La dangèrosité de certains états psychiatriques est un fait établi. Dans une étude sur une cohorte de 14 110 sujets souffrant de schizophrénie, Swanson *et coll*. [8] relèvent 19,1 % de cas avec conduites violentes et 3,6 % avec des violences graves. Toutes les études convergent : chez l'homme le trouble psychotique multiplie par deux le nombre d'actes criminels, par cinq chez la femme [11]. Certains indices sont prédicteurs d'un risque de violence du malade mental : trouble non identifié ou non traité (arrêt du traitement et du suivi), désocialisation, consommation de toxiques. Le cumul de ces trois indices chez un même individu pourrait multiplier par huit le risque d'acte criminel [10]. La responsabilisation des malades mentaux risque de participer à la mise en place de ces facteurs de dangerosité.

**La limite entre responsabilité et non responsabilité**

Elle peut être évidente à tracer dans le cas de l'épisode psychotique aigu, par exemple lorsque une injonction hallucinatoire ordonne l'accomplissement d'un acte absurde au regard de l'histoire du sujet et de sa victime. C'est le cas du sujet qui tue un passant qu'il ne connaissait pas parce qu'un automatisme mental l'y pousse soudainement sans aucune préméditation. Certains discuteront cependant l'irresponsabilité dans le cas ou cet acte surviendrait après qu'une fois encore ce malade ait « volontairement » interrompu son traitement anti-hallucinatoire du fait de son anosognosie. Plus souvent le syndrome hallucinatoire paraît moins absurde, semblant prendre racine dans l'histoire du sujet, ses amours et ses rancœurs. Il n'empêche : le phénomène hallucinatoire ou délirant est le déterminant de l'acte criminel si on veut bien le considérer comme un fait pathologique en soi. Pour qui au contraire privilégie une analyse psychologique du contenu délirant ou hallucinatoire le caractère pathologique paraît moins évident en raison d'une cohérence retrouvée par ce travail de reconstruction voire... de construction.

Lorsque la dimension de désorganisation psychotique est trop peu marquée pour rendre très manifeste l'incohérence des idées et du comportement, entraver toute capacité à préméditer et construire un crime le caractère pathologique de celui-ci peut échapper à l'examinateur naïf. La violence de l'acte par une levée des inhibitions peut être aussi un signe de la maladie mentale : les sujets atteints de schizophrénie sont capables d'actes criminels d'une singulière cruauté [3]. Pour peu que l'acte criminel ait été antérieurement nourri d'un lot d'incompréhensions et disputes entre victime et criminel, le bon sens populaire peut avoir beaucoup de mal à admettre la notion d'acte pathologique. Et certains experts ne manquent pas de bon sens citoyen : est-ce vraiment la mission d'un technicien expert ?

Le délire ne se résume pas à un contenu décalé ou inexact. Il est un bloc idéo affectif imperméable à la discussion ou la mesure. Parfois même le délire s'appuie sur une réalité avérée : la majorité des jaloux délirants ont été ou sont bel et bien cocus. « Plût au ciel qu'il suffit d'être cocu pour n'être point malade » disait de Clérambaut : le jaloux devient délirant quand sa vie est toute entière envahie par cette douloureuse conviction de chaque instant. Indice ou absence d'indice ont la même valeur de preuve. La croyance délirante ne peut être durablement effacée ou apaisée : ni par la discussion, ni par le dialogue, ni par la réalité des faits présents. Certains rapports d'expertise adhèrent davantage à la logique du quidam qu'à celle de la connaissance médicale : puisque réputé cocu, il ne saurait être désormais tenu pour délirant. La difficulté à tracer la limite entre responsabilité et non responsabilité est plus grande encore lorsque le syndrome schizophrénique est surtout déficitaire : a-t-il volé et tué pour survivre ou du fait de ses difficultés à appréhender le réel et à organiser le quotidien ? Le schizophrène à la rue, sans ressources s'habitue à user de moyens de survie qui apparaissent comme une forme de réponse adaptée à la situation. Comment ignorer que la désocialisation est le résultat de la maladie et les comportements antisociaux induits par une méconnaissance des conséquences des actes ?

Hallucinations et délires aigus ou chroniques ne sont pas assimilables à des états confusionnels aigus. Les dimensions de désorganisation et de déficit psychotiques peuvent être causes de troubles du comportement social, y compris d'actes criminels.

**Plaidoyer pour une médecine pragmatique**

Constatant une continuité entre normal et pathologique, l'infiltration d'aspects psychologiquement cohérents dans le contenu du fait pathologique, ne doit-on pas donner avantage au pragmatisme ? Qui du juge ou du médecin peut le mieux gérer la situation présente ? Quels outils, punition ou intervention médicale, peuvent le mieux orienter le futur ?

Quelques évidences s'imposent :

— les victimes ont besoin de connaître les arguments justifiant une réponse médicale plutôt que judiciaire ; elles ne peuvent accepter de retrouver le criminel devant leur porte quelques semaines après les faits. Conduire les victimes à renoncer au sentiment de vengeance guidé par la loi du talion est nécessaire ; ceci suppose explications et accompagnement ;

— les troubles psychotiques se soignent d'autant mieux que le traitement est précocement mis en route ; celui-ci n'est pas exclusivement chimique : il est aussi psychologique et social. Choisir une séquence punition puis traitement n'est pas la meilleure façon de procéder ;

— même d'expression aigue, les troubles psychotiques se soignent dans la durée, sur plusieurs années, voire tout au long de la vie. La probabilité d'aboutir au meilleur résultat est d'autant plus élevée qu'une alliance a pu se nouer entre patient, famille ou entourage et soignants [2].

Le passage par la prison ne prépare pas un avenir favorable : ce sont ces criminels malades qui sont le plus à risque de récidive s'ils ne sont pas soignés, socialement soutenus et de surcroît protégés des toxiques : l'intervention psychiatrique la plus précoce possible offre les meilleures probabilités d'amendement voire de guérison. Elle permet la mise en œuvre du soin adapté, ôtant toute ambiguïté au rôle des soignants. Elle signifie le statut de malade au regard de la société, de la famille et du sujet. On ne peut pas exclure que dans le cours d'une psychose chronique le médecin ait besoin de l'aide de la police voire de la justice : quand il faut appréhender un malade désocialisé et dangereux ; quand il semble pertinent de le confronter à la punition parce qu'à ce moment il peut en comprendre le sens et que cette confrontation peut avoir valeur éducative. Cette hypothèse correspond à de rares situations, acceptable à condition de la désigner pour ce qu'elle est : un constat des limites de nos outils thérapeutiques conduisant à estimer possible la punition en réponse à des comportements itératifs.

La France reste un des rares pays ne reconnaissant pas la nécessité d'une formation et d'une qualification en psychiatrie médico-légale.

Au lieu de cela existent deux phénomènes :

> **l'auto proclamation** par celui qui décide d'exercer ce métier d'expert et trop souvent accepte de rendre les services attendus des magistrats entre les mains desquels est **la cooptation**, nécessaire pour l'inscription sur les listes et la désignation pour chaque mission.

Aucun argument technique n'est pris en compte pour inscrire tel ou tel sur les listes d'experts prés la Cour d'Appel, l'autorité judiciaire ayant jusqu'à ce jour réfuté les propositions d'avis donné par l'université par exemple. Les Compagnies des experts peuvent jouer ce rôle rétorquera-t-on : en réalité ces compagnies sont plus proches d'organismes syndicaux que d'instances d'évaluation travaillant avec des critères d'évaluation des compétences.

**Dimension éthique**

Les pratiques expertales doivent évoluer en prenant en compte les évolutions sociales et plus encore les acquis des connaissances. Qui d'autre que le médecin peut faire connaître les progrès des thérapeutiques, les interrogations et les réponses des neurosciences et des sciences humaines ?

Le développement d'actions de recherche spécifiquement dévolues à ce domaine permettrait de définir mieux parmi les comportements criminels ce qui relève d'abord du judiciaire et ce qui doit être confié à la médecine. On assiste aujourd'hui à une épidémie d'actes de délinquance sexuelle : certaines études ont rapporté que 50 % des sujets atteints de maladie mentale avaient subi des abus sexuels durant l'enfance. Ces malades peuvent eux-mêmes commettre de tels actes sur des proches ou des moins proches. Cependant la majorité des délinquants sexuels sont des anormaux auxquels le psychiatre ne peut apporter qu'une aide limitée : il est raisonnable dans ces conditions d'accepter qu'ils relèvent d'abord du judiciaire.

Les déviances sexuelles sont un domaine ou la connaissance et le savoir faire psychiatriques restent limités La loi a cependant instauré l'obligation d'un suivi médico judiciaire des criminels sexuels : nul ne saurait se plaindre qu'un accompagnement psychologique soit ainsi mis en place encore qu'on pourrait se demander si ceci correspond à une vraie priorité pour des psychiatres. Le psychologue clinicien ne pourrait-il pas aussi bien remplir un tel office ? Et surtout ne devrait-on pas prévoir comment évaluer les effets d'un tel suivi ? Cette mission d'évaluation de nature médicale serait une occasion pour le psychiatre d'apporter ses compétences.

Il faut aussi faire savoir combien sont aléatoires les réponses du psychiatre quant à l'évaluation du risque criminologique d'un sujet. Nous ne disposons pas de critères surs : antécédents de comportements violents, contenu du délire, froideur émotion-

nelle sont certes des indicateurs de risque, pertinents à condition d'être évalués dans un moment pathologique et un contexte bien identifiés. Le même sujet régulièrement suivi et médicalement traité peut passer du niveau risque élevé au niveau pas de risque. Les déterminants des comportements sont multifactoriels : c'est cette synthèse que les criminologues tentent de faire [10].

La mesure de la crédibilité d'une victime est une autre des missions impossibles confiées aux psychiatres qui se sont laissés entraîner d'une question médicale (délirant, mythomane ou non) à une sorte de lecture psychologique sur la vraisemblance du récit et ...des faits ! Ces questions de l'autorité judiciaire sont justifiées par le souci de compréhension des facteurs psychologiques sous tendant ou accompagnant tel ou tel comportement dans le déterminisme duquel interviennent divers éléments :

— individuels innés et acquis, éventuellement perturbés par une maladie mentale. On suppose que certains aspects biologiques pourraient faciliter l'agressivité ou l'impulsivité. On peut aussi proposer une reconstruction de la trajectoire de l'individu avec une grille de lecture psychanalytique qu'il serait absurde de considérer comme certitude ou vérité. Parler d'un acte motivé par une attache oedipienne anormale ou une nécessité de tuer l'image paternelle ne sont que métaphores de l'apprenti biographe qu'est le psychiatre surtout lorsqu'il se prétend capable d'un exercice psychanalytique le temps d'un examen expertal !
— environnementaux : les spécialistes des comportements animaux savent que chaleur et promiscuité facilitent l'émergence de comportements agressifs tout comme les sociologues savent que l'anonymat est un facilitateur de conduites antisociales,
— contextuels : certaines situations de groupe freinent ou activent l'agressivité.

## CONCLUSION

Notre société est contrainte de s'interroger sur les causes d'accroissement du nombre de violences par des sujets de plus en plus jeunes. Elle aurait tort de croire que la psychiatrie est en mesure de donner des réponses à ce constat : les enquêtes épidémiologiques ne montrent pas une augmentation du taux d'incidence des grandes maladies mentales. Interrogeant le psychiatre, le juge doit exiger un diagnostic en référence aux catégories retenues par l'OMS, l'énumération des critères pronostiques et leur poids respectif, l'inventaire des thérapeutiques médicales disponibles et leur niveau d'efficacité. Conduire l'expert psychiatre vers davantage de rigueur scientifique permettra une meilleure connaissance de la contribution possible de la médecine à la prise en charge de criminels porteurs de signes de pathologie psychiatrique. La place des examens paracliniques doit aussi être reconsidérée [6]. Très peu d'expertises s'appuient sur les données de l'imagerie, de la neuropsychologie qui pourtant sont de plus en plus nombreuses même si, hélas, elles ne sont pas encore des outils de certitude.

**BIBLIOGRAPHIE**

[1] Arango C., Barba AC., Gonzalez-Salvador T., Ordonez AC. — Violence in inpatients with schizophrenia : a prospective study. *Schizophr. Bull.,*1999*, 25,* 493-503.

[2] Bonsack C., Pfister T., Conus P. — Insertion dans les soins après une première hospitalisation dans un secteur pour psychose. *L'Encéphale,* 2006, *32*, 679-85.

[3] Cornic F., Olié JP. — Le parricide psychotique. La prévention en question. *L'Encéphale*, 2006, *32*, 452-8.

[4] James E., Hasting S., Kevin Hamberger L. — Sociodemographic predictors of violence. *The Psychiatric Clinics of North America,*1997, 20, *2,* 498.

[5] Myers WC., Scott BS., Burgess A. Burgess A. — Psychopathology, biopsychosocial factors, crime characteristics, and classification of 25 homicidal youths. *DBA J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry,* 1995, *34,* 1483-9.

[6] Scarpa A., Raine A. — Psychophysiology of anger and violent behavior. *The Psychiatric Clinics of North America*, 1997, *202, 498 p.*

[7] Senon J.L. — L'expertise psychiatrique légale : les données d'un débat. *Actualité Juridique Pénal., Février 2006.*

[8] Swanson J.W., Holzer C.E., Ganju V.K. *et al.* — Violence and psychiatric disorder in the community : Evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Hosp. Community Psychiatry,* 1990, *41, 761-770.*

[9] Teplin L.A. — The prevalence of severe mental disorder among male urban jail detainees : Comparison with the Epidemiologic Catchment Area program. *Am. J. Public Health,* 1990, *80, 663-669.*

[10] The Psychiatric Clinics of North America. Anger, aggression and violence. Saunders edit. 1997, Volume 20, *Number 2,* 498 p.

[11] Vidon G. — Conduites agressives et schizophrénie. *Séminaire de Psychiatrie Biologique, Hôpital Sainte-Anne, 2007.* (à paraître).

## DISCUSSION

**M. Patrice QUENEAU**

*L'on connaît bien la dangerosité, notamment par mésusage des psychotropes (par les médecins, mais aussi par les malades : utilisation anarchique...). Personnellement, je crains que ce paramètre pharmacologique ne soit pas suffisamment pris en compte dans le diagnostic médical mais également médico-légal de certaines déshinibitions avec passages à l'acte et conduites criminelles pouvant conduire à d'authentiques assassinats, blessures graves, suicides ou violences sexuelles. Qu'en pensez-vous ? Ce qui pose à nouveau la question de la formation des experts, comme vous l'avez très opportunément souligné.*

Je crois, comme vous, que l'effet des agents psycho actifs licites ou illicites est très imparfaitement pris en compte par les experts : c'est en tous les cas ce que j'ai observé en de multiples occasions. Sans aucun doute, il conviendrait de mieux connaître et faire connaître les capacités désinhibitrices de certaines substances, par exemple les benzodiazépines.

**M. Pierre PICHOT**

*Cette lecture expose un aspect technique. Les problèmes soulevés par la psychiatrie médico-judiciaire d'un problème fondamental de la psychiatrie : les limites entre normalité et pathologie et les critères sur lesquels sont fixées ces limites. Il est significatif que les ouvrages de référence, ou bien s'abstiennent de donner des critères (comme la liste des maladies de l'OMS qui d'ailleurs ne parle pas de maladies mentales mais de troubles mentaux), ou proposent un critère extrêmement vague : l'expérience clinique des psychiatres.*

Je vous remercie pour vos remarques. Il est vrai que dans notre spécialité, les limites entre normal et pathologique peuvent être difficiles à tracer. Ceci devrait être une raison supplémentaire pour prendre en compte, aussi loin que nous le pouvons, les états clairement identifiés comme pathologiques.

**M^me^ Monique ADOLPHE**

*Comment sont choisis actuellement en France les experts psychiatriques ? Et quelles en sont les conséquences éventuelles ?*

Par pure cooptation. Tout d'abord pour être inscrit sur une liste de Cour d'appel : certes la Compagnie des Experts peut donner un avis mais il n'y a aucune évaluation quant au niveau scientifique initial du candidat expert. Nous avions suggéré qu'un jury incluant des universitaires soit sollicité pour donner un avis : ceci ne fut pas retenu par le Garde des Sceaux. Il y a aussi cooptation pour chaque mission, le Magistrat ayant la totale liberté de choix quant à l'expert sollicité. Les autorités judiciaires ont une conscience de ceci : une incitation à la formation continue des experts est depuis peu en place.

**M. Pierre GODEAU**

*Quelles sont les possibilités des psychiatres d'agir en amont, c'est-à-dire action de prévention d'un acte dangereux sans attendre le classique " passage à l'acte " ?*

Les psychiatres savent utiliser certains critères de dangerosité. Par exemple, il est bien établi que certains traits de personnalité, la prise de toxiques et la nature de leurs effets individuels, la désocialisation et le stress sont des facteurs de risque. Le psychiatre n'a pas une capacité de prédiction absolue des comportements mais il peut identifier des indices de risque et guider la gestion de ces situations.

**M. Marc GENTILINI**

*Si on trouvait d'autres formules répressives concernant les détenus pour infraction à la législation des étrangers (les ILE) et aux détenus pour infraction à la législation des stupéfiants (les ILS), et surtout les 10 à 20 % des psychotiques estimés dans nos prisons, l'on réduirait considérablement la population carcérale. Mais, pour cette dernière catégorie, celle qui nous préoccupe, que peut-on faire ? En quoi l'Académie nationale de médecine pourrait-elle vous aider à obtenir des pouvoirs publics une prise en charge réelle et durable de ces malades incarcérés ?*

L'Académie pourrait opportunément faire connaître : — la nécessité d'encadrer la formation des futurs experts par un DESC de psychiatrie médicolégale, — l'opportunité de mettre en place les conditions d'évaluation de stratégies psycho-rééducatives sans lesquelles toute rétention ou supposé traitement pourraient être vains.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 393-403, séance du 26 février 2008

**COMMUNICATION**

# Peut-on parler de sa mort avec un enfant malade ? L'apport d'un conte

Mots-clés : Traitement palliatif. Mort. Enfant.

## *How to discuss death with a dying child : can a story help ?*

Key-words (Index medicus) : Palliative care. Death. Child.

Anne AUVRIGNON*, Guy LEVERGER*, Géraud LASFARGUES*

**RÉSUMÉ**

*Faut-il et peut-on évoquer avec un enfant en phase palliative sa propre mort ? Comment en parler ? Une étude suédoise récente concluant à un effet bénéfique pour les parents qui ont pu parler à leur enfant de leur mort imminente, soulève la question de la place des soignants pour aider les parents dans cette démarche. Un conte a récemment été écrit par la mère d'un enfant suivi dans notre service, quarante-huit heures avant le décès de son fils. Ce récit évoque de nombreuses questions récurrentes soulevées par les familles et les enfants en fin de vie : la peur de l'inconnu, la peur d'être remplacé(e), le caractère inéluctable du départ, la tristesse, l'inquiétude de l'oubli et de l'après... Depuis 2004, ce conte a été remis à plusieurs familles dans notre service, avant le décès de leur enfant. Afin d'en évaluer l'impact et de savoir si la remise d'un document favorisant le dialogue avec l'enfant mourant devait être poursuivie, nous avons adressé un questionnaire aux treize premières familles. La lecture du document a été vécue le plus souvent comme positive et aidant le dialogue avec l'enfant. Les résultats de notre travail permettent de penser qu'il faut soutenir les familles qui souhaitent initier ce dialogue. Cette démarche soulève de nombreuses questions et doit s'intégrer dans une réflexion globale d'accompagnement. C'est ainsi que nous avons favorisé la publication de ce texte sous la forme d'un livre illustré pour enfant intitulé « Falikou », paru en octobre 2006.*

* Service d'hématologie oncologie pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris.

*Tirés-à-part* : Docteur Anne Auvrignon, même adresse.
*Article reçu le 2 octobre 2007, accepté le 28 janvier 2008.*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 393-403, séance du 26 février 2008

**SUMMARY**

*Is it necessary — and possible — to discuss death with a terminally ill child ? How should one approach the subject ? A recent Swedish study demonstrates the benefits for parents who discuss with their child his or her imminent death, and examines the ways in which caregivers can help such parents. The mother of one child treated in our unit recently wrote a story 48 hours before her child's death. The story served to broach a number of questions often raised by dying children and their families : fear of the unknown, of being replaced, the inevitability of death, grief, and fear of being forgotten... Since 2004, the story has been given to several families with dying children in our unit. In order to evaluate the story's impact on families and to determine whether a document which stimulates dialogue should continue to be given to parents, we asked the first thirteen to fill out a questionnaire. The results confirmed that the story was experienced as something positive and that it helped parents to talk with their children. The results of our study lead us to conclude that the medical profession should lend its full support to families who wish to engage in this dialogue with their children. This study also raises many questions and should be part of a global accompaniment strategy. With our support, an illustrated story book called Falikou was published in October 2006.*

Le nombre de décès d'enfants a diminué de près de 90 % depuis cinquante ans. En France c'est devenu un évènement « rare » avec 7 229 décès chez les enfants et adolescents âgés de moins de vingt ans, en 2001 pour une population de quinze millions de personnes dans cette tranche d'âge [1]. La principale cause de mortalité, en dehors de la période néonatale, est représentée par les « traumatismes et empoisonnements » (accidents de tout type et suicides), avec environ 2 000 décès, puis les « tumeurs » (tout type de tumeurs et leucémies), avec un peu plus de 500 décès, soit 8 % de l'ensemble [1]. Les cancers touchent plus volontiers les jeunes enfants. Ainsi dans la tranche de zéro à quinze ans, 45 % des cancers s'observent avant l'âge de quatre ans [2] et plus de 50 % des enfants ont moins de neuf ans au moment du décès [3].

L'information médicale aux enfants malades s'est considérablement développée au cours des décennies récentes ; le partage des connaissances avec l'enfant en fait un véritable partenaire de son traitement [4]. Cependant, comment parler avec son enfant de sa propre mort dont sont conscients la majorité des enfants. Récemment un conte a été écrit par la mère d'un enfant, quarante-huit heures avant le décès de son fils. Il a été proposé dans notre service aux parents d'enfants en fin de vie pour qu'il soit lu à leur enfant. Les résultats de l'évaluation de cette pratique [5] qui s'est développée par l'illustration et l'impression du livre *Falikou*, et notre expérience nous conduisent ici à développer notre réflexion sur un sujet difficile : peut-on parler de sa mort avec un enfant malade ?

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 393-403, séance du 26 février 2008

## LES ENFANTS SONT-ILS CONSCIENTS QU'ILS VONT MOURIR ?

On entend bien souvent dire « il est trop petit pour comprendre... les enfants ne se rendent pas compte... » ; ces propos sont basés sur les échelles de l'intégration du concept de mort chez l'enfant en fonction de son âge, que des études psychologiques scindent en trois étapes. Vers deux-trois ans, l'enfant commence à intégrer la mort dans ses jeux. Il s'agit d'une notion abstraite (souvent symbolisée par l'immobilité) et d'un évènement considéré comme réversible. Vers cinq-six ans, l'enfant commence à prendre conscience du caractère irréversible de la mort. Dès l'âge de huit-neuf ans, sa perception de la mort devient à peu près semblable à celle de l'adulte.

Cependant, de nombreux parents rapportent des propos d'enfants parfois très jeunes qui témoignent de leur juste perception de la mort. Au-delà de son âge, la conscience qu'un enfant a de la mort dépend aussi de ses conditions de vie, de sa maturité, de son environnement, et surtout de son propre état de santé. En effet, qu'en est-il de la perception de la mort chez l'enfant malade, confronté à la maladie grave ? On peut rapporter, les nombreux témoignages des soignants des services de cancérologie confrontés à ces phrases d'enfants : « comment je vais faire pour reconnaître papy et mamy au ciel, puisque je ne les ai pas connus ici ? » ou bien « tu sais, je vais bientôt partir au pays de Peter Pan », phrases qui nous laissent souvent sans voix...Les témoignages de parents sont eux aussi nombreux de même que les récits d'enfants rapportés par de nombreux psychologues ou psychiatres. Ainsi Ginette Raimbault dans *L'enfant et la mort* [6] publié pour la première fois en 1975, rapporte son expérience auprès d'enfants atteints de maladies rénales chroniques aboutissant au décès. Elle nous rappelle que l'enfant ne pourra parler que s'il rencontre une personne « capable de le rejoindre » dans ses pensées, alors que s'il rencontre silence ou mensonge, il se taira. Elle note aussi que presque tous les enfants, quel que soit leur âge, ont une connaissance claire de leur mort à venir, car appartenant à leur destin logique d'enfants malades et hospitalisés. Elisabeth Kubler-Ross [7] rapporte dans les années 1980, dans plusieurs ouvrages, des propos d'enfants malades ou des messages d'enfants bien portants ayant une préconscience d'un événement dramatique les concernant, ces messages étant exprimés parfois sous formes de langage symbolique (dessins de papillons, de voyage...). Elle affirme, par ces exemples, qu'un enfant même très jeune peut percevoir et exprimer sa mort si on veut ou si on peut l'entendre. Plus récemment, Daniel Oppenheim [8] relate dans le chapitre *L'enfant face à sa mort*, le cheminement progressif d'un enfant de neuf ans qui prépare son décès, se détachant progressivement de ses centres d'intérêts en laissant des messages témoignant de sa vie. Il déclare qu'il sait qu'il va mourir en ces termes : « On ne me guérira pas ; quand papa mourra un jour, il me rejoindra ». Citons aussi un ouvrage récent écrit sous l'égide de la Fondation de France [9], dans lequel une institutrice nous rapporte les questions d'une petite fille originaire de la Réunion et soignée en France sans espoir de guérison, qui lui

demande : « les poissons rouges, quand ils meurent ils vont à la Réunion ou ils restent en France ? ». Enfin, peut-on oublier *Oscar et la Dame Rose* d'Eric Emmanuel Schmitt [10], roman grand public, pièce de théâtre à succès et sonnant tellement juste pour les soignants ? Oscar nous montre la conscience qu'il a de sa mort, interrogeant les autres, n'obtenant de réponses que de la dame en rose « Pourquoi veux-tu qu'on te le dise si tu le sais, Oscar ? ». Il ressent aussi cette souffrance des soignants, l'évitant, mal à l'aise, se sentant un « mauvais malade, sa greffe ayant déçu ».

## LA DÉMARCHE PALLIATIVE

Le service d'hématologie oncologie pédiatrique de l'Hôpital Armand Trousseau à Paris reçoit chaque année environ cent-dix nouveaux enfants atteints de leucémie, lymphome ou tumeur maligne et nous avons à déplorer vingt-cinq à trente décès.

La prise en charge des enfants en fin de vie a donné lieu dans notre service depuis plusieurs années à une démarche palliative et participative de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale. En effet, depuis 2000, un groupe de travail sur les soins palliatifs a été mis en place et organise des réunions régulières, environ toutes les six semaines, d'informations et de discussions auxquelles participent l'ensemble des médecins et personnel soignant, assistantes sociales, psychologues, institutrices, représentants du culte..., personnel des services d'hospitalisation à domicile. L'objectif est d'informer et d'échanger autour des enfants en phase palliative et de proposer vis-à-vis d'eux et de leurs parents des projets cohérents et connus de tous.

## LE CONTE *FALIKOU*

Récemment, une mère qui avait perçu que son enfant était conscient de sa mort à venir, a souhaité pouvoir en parler avec lui. Comme en témoignent d'autres parents, elle craignait que son fils n'ose parler, avec la peur de faire souffrir ses proches, de les faire pleurer. Elle décide d'écrire un texte qui puisse ouvrir ce « dialogue impossible », sans mentir à son fils. Elle ne souhaite pas le brusquer car il a du mal à communiquer et décide de ne pas utiliser les mots « mort » et « mourir », tout en acceptant d'en parler si son fils l'interrogeait. Elle écrit ce conte quarante-huit heures avant son décès et nous le remet, en nous autorisant à l'utiliser. Il a été proposé initialement à treize familles avant le décès de leurs enfants. Cette démarche qui soulève de nombreuses questions s'intègre dans une réflexion globale sur l'accompagnement de l'enfant avant sa mort et de sa famille.

## ÉVALUATION DE L'UTILISATION DU CONTE

Nous avons souhaité évaluer le vécu de ces treize familles soit vingt-quatre parents (deux familles monoparentales) à qui le texte non illustré avait été remis ; treize nous ont répondu et concernaient huit enfants, âgés en médiane de huit ans au moment du décès (deux-treize ans et demi). Le ressenti rapporté à la remise du texte a été variable : de la tristesse (7/13), de la compréhension (5/13), de la colère (3/13), de l'inquiétude (2/13), ou autre (3/13 : « de l'aide pour dire certaines choses à ma fille », « de l'émotion », « de l'aide »),. Les sentiments éprouvés à la lecture du texte ont été : de la tristesse presque toujours (12/13), de la vérité (4/13), de la solitude (2/13), de la colère (2/13), de la sérénité (2/13), de l'angoisse (2/13), de la « complicité » (1/13). Neuf parents affirment que leur enfant était conscient qu'il allait mourir et que cinq enfants l'avaient exprimés de manière directe. Cependant, seuls quatre ont lu le texte à trois enfants, âgés de deux, trois et six ans. La réaction de l'enfant notée par le parent a été une écoute silencieuse pour un (« elle a intériorisé ses réactions, elle a enregistré les messages mais n'a rien dit dans un premier temps »), un autre parent note : « il s'est retrouvé dans cette histoire et a demandé si c'était lui Falikou et s'il allait faire comme lui », un autre parle d'un enfant très jeune mais paraissant apaisé. En lisant ce texte, un parent sur quatre a eu le sentiment d'aider son enfant (et lui-même), les trois autres ont trouvé que c'était difficile. Parmi les neuf parents n'ayant pas lu le texte à leur enfant, quatre ne l'ont pas fait par manque de temps, deux estimaient que leur enfant était prêt. Au total, la grande majorité des parents considèrent que ce texte a été une aide pour eux et huit disent que la remise de ce texte les a aidés à mettre les mots sur ce qu'ils voulaient dire à leur enfant. De plus, quatre parents pensent que le texte a été une aide pour leur enfant, trois pensent que non, un ne sait pas (cinq non répondus). Le texte a par ailleurs été lu dans deux familles à des frères et sœurs et par d'autres membres de la famille (oncles, tantes, grand-mère, marraine). Tous ont exprimé à la lecture du texte de la tristesse et des pleurs, un s'est dit apaisé. L'envoi du questionnaire a quant à lui été vécu comme utile (9/13), douloureux (5/13), difficile (2/13), apaisant (2/13). Enfin, les parents notaient qu'un tel texte devait être proposé à toutes les familles dont l'enfant est en phase palliative (8/13), qu'il devrait facilement se trouver en librairie enfantine (5/13) et être remis à toutes les familles dont un enfant est suivi pour maladie grave (4/13).

## DISCUSSION

Dans la littérature médicale, on trouve quelques travaux témoignant de cette perception par l'enfant de sa mort. En 1993, Goldman [11] notait à travers une étude auprès de trente et une familles, que les enfants de plus de quatre ans parlaient de leur propre mort et qu'une aide devait venir des soignants pour accompagner les

familles dans cette démarche. Il concluait à la difficulté au-delà de la théorie, d'instaurer en pratique une discussion aidante pour l'enfant. Plus récemment, Ulrika Kreicsberg [3], dans une étude réalisée en Suède, à partir du témoignage de 429 parents ayant perdu un enfant, nous apprend que 54 % d'entre eux avaient perçu que leur enfant était conscient de sa mort et que 34 % d'entre eux avaient pu en parler avec lui, 16 % si le décès était survenu avant l'âge de cinq ans, 36 % entre cinq et huit ans et 50 % à partir de neuf ans.

Les recommandations de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) parues en 1999 [12], insistent sur la décision du passage en phase palliative qui doit être connue par toute l'équipe et sur le fait que l'enfant doit être impliqué dans cette décision en fonction de son niveau de compréhension possible. Ruprecht Nitschke [13], avait adressé une réponse à la suite de ces recommandations, rappelant à ceux qui pensent que dire la mort prochaine empêche de vivre en brisant l'espoir, que cet espoir doit être orienté non plus vers la guérison mais déplacé vers d'autres objectifs qui peuvent être scolaires, ludiques (voyages...), favorisant ainsi la qualité de vie le plus longtemps possible. Celui-ci a par ailleurs rapporté [14] l'expérience du centre d'oncologie-hématologie Jimmy Everest dans l'Oklahoma, aux États-Unis, dans lesquels ont été réalisés depuis 1974 des entretiens formels entre médecins et familles puis avec les enfants de plus de six ans, pour les informer clairement de l'échec des traitements, de leur mort prochaine et du choix éventuel qui leur était fait entre un traitement investigationnel en milieu hospitalier ou des soins de support seuls. En dix ans, soixante dix-huit familles avec des enfants de six à vingt et un ans (médiane = treize ans) ont ainsi été inclus dans cette étude ; cinq parents ont refusé ; vingt-six enfants ont choisi le traitement expérimental, trente-six les soins de support, deux n'ont pu choisir et deux ont laissé leur parents faire ce choix ; deux enfants en bon état général n'ont pas compris le message et ont rapidement oublié l'entretien. Seul un enfant qui n'avait aucune idée de sa mort prochaine a été horrifié à l'issue de l'entretien.

Certains témoignages soulignent la nécessité mais aussi les difficultés d'un dialogue sur la mort à venir entre parents, enfant et fratrie [15-16]. U.Kreicbergs [3] note en introduction de son article, l'existence de « preuves évidentes d'un bénéfice pour l'enfant gravement malade de pouvoir parler de sa mort, mais d'un manque réel d'informations sur la façon dont les parents peuvent le vivre ». Dans cette étude les parents les plus enclins à parler de la mort étaient des femmes et des sujets croyants. Parmi les parents ayant parlé de la mort à leur enfant, aucun ne le regrettait alors qu'ils étaient 27 % parmi ceux n'ayant pas parlé. Ce sentiment de regret était majoré chez les parents qui avaient perçu que leur enfant était conscient de sa mort prochaine. Ainsi, ce travail confirme le bénéfice probable pour les parents de parler à l'enfant de sa mort imminente et conclut en affirmant qu'il est de la responsabilité des soignants de favoriser ce dialogue.

L'analyse de notre questionnaire confirme que les enfants sont conscients de leur mort prochaine, qu'ils en informent leurs parents et que le fait de pouvoir dialoguer en famille autour de cette mort est certes difficile mais peut être bénéfique (apai-

sant...). La remise d'un texte facilitant ou initiant ce dialogue autour du départ de l'enfant est elle aussi vécue de manière positive. Notre méthodologie est bien sûr critiquable puisque ce document n'a pas été remis de manière systématique. On peut aussi noter que le texte a peu été lu directement aux enfants alors que de nombreux parents pensent que ce texte devrait se trouver en librairie enfantine ; l'absence d'illustration est possiblement une explication à ce faible taux de lecture directe. D'autre part, les enfants de notre étude étaient jeunes, à une phase évoluée de leur maladie et pour certains avec une limitation physique à la lecture autonome. De plus, nous ne pouvons évaluer le vécu par les adolescents d'un tel texte et ne connaissons pas le point de vue des onze parents n'ayant pas répondu, soit en désaccord avec le texte ou déstabilisés par une telle enquête dans la suite d'un deuil récent, le questionnaire ayant été adressé dans un délai médian court après le décès. Ce souci de ne pas réactiver une douleur est clairement un obstacle pour les soignants à mener ce type d'études qui sont cependant souvent vécues comme positives. Ces résultats ont conforté notre expérience, notre ressenti et sont en accord avec les propos précédemment rapportés de certains spécialistes en psychologie de l'enfant. Ceci, nous a encouragé à faire illustrer et à publier le conte en accord avec son auteur qui a participé à toutes les démarches entreprises. Le livre *Falikou* [17] est sorti en septembre 2006 aux Éditions Le Buveur d'Encre. Il a été envoyé à quatre cent-cinquante services de pédiatrie, à des CMP et des centres de soins de suite. De nombreux pédiatres nous ont, en retour, adressé des témoignages, des remerciements, nous confirmant l'aide que pourra leur apporter ce livre dans leur pratique. Aujourd'hui, ce livre est remis dans notre service quasi systématiquement aux familles, le plus souvent par le médecin référent. Un garçon de onze ans, en phase terminale, a récemment déclaré à sa lecture : « je me sens comme le petit garçon » et ses parents nous l'ont décrit comme apaisé. Ainsi, au-delà des parents, notre travail et les témoignages autour de *Falikou* montrent un bénéfice probable pour l'enfant d'une telle démarche favorisant le partage de cette information souvent indicible et l'écoute de l'enfant.

## CONCLUSION

Il parait acquis à travers les témoignages, les récits, la littérature et notre expérience que les enfants sont conscients de leur mort prochaine et l'expriment directement ou non, par peur de faire souffrir leurs proches. Les parents sont souvent démunis face à ce questionnement et des aides doivent leur être proposées pour entamer un tel dialogue. La remise de documents pourrait être une aide, sous réserve d'être réalisée dans une démarche d'accompagnement avec une réflexion préalable de service. *Falikou* écrit sous forme de métaphore, donne la liberté à l'enfant de s'interroger ou non sur sa mort. La métaphore permet aussi une mise à distance des émotions et une absence de violence verbale (par maladresse) toujours possible dans une telle situation. Le livre *Falikou* nous paraît pouvoir être un support intéressant pour les

parents et soignants, dans une littérature enfantine peu riche, pour ceux souhaitant initier un dialogue avec l'enfant mourant. Nous pensons de plus qu'il peut intéresser un plus large public, d'enfants soient bien portants, soient atteints de maladies chroniques ou mortelles.

## BIBLIOGRAPHIE


[1] Leverger G., Auvrignon A., Nomdedeu S., Hubert P. — État des lieux, besoins et ressources en soins palliatifs pédiatriques. *Arch. Pediatr.,* 2006, *13,* 621-623.

[2] Desandes E., Clavel J., Berger C., Bernard J.L., Blouin P., de Lumley L., *et al*. — Cancer Incidence Among Children in France, 1990-1999, *Pediatr. Blood Cancer.,* 2004, *43*, 749-757.

[3] Kreicbergs U., Valdimarsdottir U., Onelov E., Henter J.I., Steineck G. — Talking about death with children who have severe malignant disease. *N. Engl. J. Med.,* 2004, *351*, 1175-86.

[4] Dommergues J.P., Leverger G., Rapoport D. — Droit de savoir, savoir dire. L'enfant malade (Collection Naître, Grandir, Devenir. Belin, Édit.), 2003.

[5] Auvrignon A., Fasola S., Loedec C., Aumont C., Nomdedeu S., Landman-Parker J. *et al.* — Comment parler de la mort à un enfant en fin de vie : un conte peut-il être une aide. *Arch. Pédiat .,* 2006, *13*, 488-500.

[6] Raimbault G. — L'enfant et la mort. Problèmes de la clinique du deuil. (Éditions Dunod, Édit.), 2005.

[7] Kübler-Ross E. — La mort et l'enfant. (Âge du Verseau, Éditions du Rocher, Édit.), 1993.

[8] Oppenheim D. — Dialogues avec les enfants sur la vie et la mort. (Éditions du Seuil, Édit .), 2000.

[9] Association François-Xavier Bagnoud. — Autour de l'enfant en fin de vie. Expériences et réflexions dans le Nord-Pas-de-Calais, Fondation de France. (Éditions ENSP, Édit.), 2004.

[10] Schmitt E.E. Oscar et la dame rose. (Éditions Albin Michel, Édit.), 2002.

[11] Goldman A., Christie D. — Children with cancer talk about their own death with their families. *Pediatr. Hematol. Oncol*., 1993, *10,* 223-31.

[12] Masera G., Spinetta J.J., Jankovic M., Ablin A.R., D'Angio GJ., Van Dongen-Melman J., *et al.* — Guidelines for assistance to terminally ill children with cancer : A report of the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med. Pediatr. Oncol.*,1999, *32*, 44-8.

[13] Nitstschke R. — Letter to the Editor : Regarding guidelines for assistance to terminally ill children with cancer : report of the Siop working comitee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol*, 2000, 34, 271-272.

[14] Nitschke R., Meyer W.H., Sexauer. C.L., Parkhurst J.B., Foster P., Huszti H. — Care of terminally ill children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2000, *34*, 268-70.

[15] Wolfe L. — Should parents speak with dying child about impending death ? *N. Engl. J. Med.*, 2004, *351*, 1251-3.

[16] Hilden J.M., Watterson J., Chastek J. — Tell the children. *J. Clin. Oncol.,* 2000, *18*, 3193-95.

[17] Loedec C., Jorg — Falikou. (Édition Le Buveur d'Encre, Édit.), 2006.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 393-403, séance du 26 février 2008

## DISCUSSION

**M. Bernard SALLE**

*La mort de l'enfant ne se voit pas que dans des services d'oncologie pédiatrique ; ce texte peut-il servir dans des services de pédiatrie où décèdent des enfants atteints de maladie congénitale. A quel âge soumettez-vous ce texte et jusqu'à quel âge ?*

J'ai présenté ce travail et Falikou au Centre de La Roche Guyon qui accueille des enfants porteurs de poly-handicaps. Les soignants ont exprimé leur intérêt et même la possibilité de l'utiliser pour ces enfants chez lesquels ils ont appris à évaluer les réactions par une communication non verbale. Des parents, de très jeunes enfants suivis dans le service, ont lu Falikou et nous ont dit que cela avait permis un moment de partage avec l'enfant. Pour les plus grands, nous avons été étonnés de voir que Falikou pouvait dénouer parfois des situations de silence. Nous avons eu récemment un jeune homme de dix-sept ans hospitalisé pendant plusieurs semaines avant son décès, autour duquel une veille mortuaire silencieuse s'était installée. Il était mutique, triste et angoissé. Un membre de l'équipe de l'aumônerie a pu proposer Falikou ; le père l'a traduit en kabyle à la mère et ils ont décidé de le lire en famille à l'adolescent. Ils ont pleuré ensemble mais l'équipe a décrit ensuite un adolescent plus serein qui s'exprimait. Il est décédé quarante-huit heures après. Enfin, j'ai été étonnée de recevoir de nombreuses demandes d'exemplaires par des unités de soins palliatifs prenant en charge des adultes, ce qui montrerait qu'il n'y a peut être pas d'âge pour proposer Falikou mais simplement la volonté d'ouvrir un dialogue avec celui ou celle qui va mourir.

**M. Roger NORDMANN**

*Ce remarquable conte peut-il être utilisé chez des enfants ayant des handicaps neurocognitifs sévères ou des maladies neurodégénératives ?*

Cela rejoint un peu la question précédente et j'ai effectivement reçu des témoignages et demandes d'exemplaires en provenance de centres prenant en charge des enfants porteurs de telles pathologies.

**M. Denys PELLERIN**

*Depuis plusieurs années, la télévision diffuse, à l'intention des enfants, des images et des jeux où la mort est constamment présente. Dans notre expérience, déjà ancienne, de chirurgien pédiatre aux côtés d'Odile Schweisguth, les enfants que nous accompagnions alors n'avaient aucune " image de la mort ". Quelle place donnez-vous aujourd'hui, dans votre accompagnement, à l'avalanche des images télévisées de la mort, si familières à nos jeunes.*

J'ai le sentiment que les enfants différencient bien ce qui est du domaine du visuel et du jeu, avec ces personnages qui ont plusieurs vies par exemple dans les jeux vidéos, de ce qui leur arrive. La mort audio-visiuelle est comme « virtuelle » alors que la maladie avec son risque de décès les touche. Nous n'utilisons pas ces images pour nous aider dans l'accompagnement.

**M. Christian NEZELOF**

*Dans l'approche de la mort d'un enfant, quel est l'apport de la religion ou des religions qui ouvrent la porte à de nombreuses espérances ?*

Nous constatons que de moins en moins de familles ont une pratique religieuse. Pour celles qui en ont, il y a possibilité de donner un sens à ce qui se passe et nous le respectons. Nous avons d'ailleurs une représentante du culte qui accompagne les familles dans leur foi quelle qu'elle soit. Par exemple des baptêmes ont eu lieu dans le service. Ceci contribue de manière plus large à la quête spirituelle des familles.

**M. Pierre CANLORBE**

*Le contact avec la famille, les réceptions du conte par elle et l'enfant diffèrent-elles selon leur croyance religieuse ou leur absence de toute croyance ?*

Falikou, n'ayant aucune connotation religieuse doit pouvoir être proposé quelle que soit la religion du patient. Son message est dans le domaine des questions existentielles où chacun peut se retrouver et non dans le domaine du spirituel. Falikou aborde d'ailleurs ce qui se passe avant la mort et non l'après en dehors de la mémoire qui reste.

**M. Jacques HUREAU**

*« Le plus grand luxe de notre existence est de ne pas savoir combien de temps il nous reste à vivre ». C'est une opinion d'espoir d'un adulte bien portant. L'enfant bien portant ne se pose pas habituellement de question sur le terme de sa mort. L'enfant malade grave est, par contre, conscient de sa mort possible. C'est une perte d'espoir. Quelle quantité d'information fournissez-vous à l'enfant quand, au terme (inéluctable) de son décès, il pose ou évoque la question ?*

Si un enfant nous interroge, après lui avoir demandé pourquoi il pose cette question, je pense qu'il est possible de lui dire la vérité en accord avec les parents et sans donner de temps, mais dire que la mort fait partie du possible. Nous informons les enfants à chaque étape de leur maladie, le diagnostic, la rechute. Nous avons en mémoire avec Guy Leverger un jeune garçon qui devait être greffé et qui avait demandé s'il pouvait mourir pendant sa greffe. Nous lui avions donné des explications très techniques sur la greffe, les complications et à la fin de l'entretien, il a dit « merci, mais vous n'avez pas répondu à la question, est ce que je peux mourir ? ». Monsieur Leverger lui avait alors dit que cela était possible mais rare ; il est décédé brutalement un mois après sa greffe et je pense que nous avons eu raison de l'informer de la sorte.

**M. Jacques-Louis BINET**

*Pourquoi n'avez- vous pas ajouter à vos références de présentation le texte d'Eric-Emmanuel Schmidt " Oscar et la Dame Rose " ? Dans les services d'hématologie d'adultes, nous avions l'habitude de garder les patients jusqu'à la fin et de ne pas fuir les derniers moments de la maladie. Existe-t-il, à Trousseau, un service de soins palliatifs ?*

J'avais cité ce livre dans mon travail de mémoire mais certains de mes collègues sont critiques en particulier sur la place que l'auteur donne aux soignants qui sont fuyants et n'assument pas leur rôle d'accompagnement laissant ce travail à la Dame Rose. Je pense cependant que bon nombre de passages de ce livre sont révélateurs des questionnements que peuvent avoir les enfants en fin de vie. En pédiatrie, il n'existe pas de services de soins palliatifs mais des chambres aménagées permettant par exemple d'accueillir dans de bonnes conditions le père et la mère de l'enfant.

**M. Jean-Luc de GENNES**

*Dans nos services d'adultes, nous avions, pour tous nos malades menacés de mort rapide, des religieux représentants officiels des différentes croyances. N'y a-t-il pas, dans les services de pédiatrie, des représentants équivalents ?*

Nous avons une équipe d'aumônerie qui voit les familles et ce quelques soit la religion ou l'absence de religion. Les représentants du culte apportent ainsi une aide importante dans l'accompagnement religieux mais aussi spirituel par la qualité de leur écoute bienveillante.

**M. Géraud LASFARGUES**

*Le mot " mort " n'est pas cité dans le conte. Est-ce un défaut ou un atout ? Je me réjouis que l'Académie ait accepté cette lecture inhabituelle car elle montre la spécificité de l'Académie et son rôle en matière de santé et sa vision humaniste de l'homme.*

Je vous remercie de cette question car c'est une critique qui a parfois été faite à ce texte. C'est un ouvrage qui n'a pas pour objectif d'assener une vérité à l'enfant ou au patient. Ce texte a pour objectif de rendre le dialogue possible sur un sujet effrayant et difficile. Si l'enfant le souhaite, il pourra poser ces questions. Un jeune garçon de onze ans, avait juste dit à ses parents, je me sens comme Falikou. Certaines familles pleurent simplement ensemble sans mot mais témoignent de l'aide ainsi apportée à leur enfant, ce qui est le message de l'auteur : « je sais que tu vas mourir et je suis là auprès de toi ». L'absence du mot mort est donc pour moi un atout.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 405-420, séance du 19 février 2008

**COMMUNICATION**

# Analyse des facteurs qui influent sur la mémorisation et l'interprétation par le malade de l'information concernant les risques de la thyroïdectomie

MOTS-CLÉS : GLANDE THYROÏDE/CHIRURGIE. COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES. CONSENTEMENT ECLAIRE.

# *Analysis of the variables affecting patients' memorization and interpretation of information on thyroïdectomy related-risks*

KEY-WORDS (Index Medicus) : THYROID GLAND/SURGERY. POSTOPERATIVE COMPLICATIONS. INFORMED CONSENT.

Ollivier LACCOURREYE*, Régis CAUCHOIS*, Alfred WERNER*

## RÉSUMÉ

*Analyse des facteurs qui influent sur la mémorisation et l'interprétation par le malade de l'information concernant les risques chirurgicaux de la thyroïdectomie. Etude prospective conduite dans un centre hospitalo-universitaire sur une cohorte de 280 malades consécutivement informés par un même chirurgien. Analyse du degré de mémorisation des risques chirurgicaux (immobilité laryngée unilatérale, hypocalcémie, immobilité laryngée bilatérale, risques communs à tout acte chirurgical et risque vital) et de l'interprétation par le malade de cette information. Étude statistique à la recherche du rôle de diverses variables sur la mémorisation et la perception de cette information. En raison des risques chirurgicaux encourus, 14,6 % des malades refusent l'intervention et 5 % réfléchissent plusieurs mois avant de se faire opérer. Au sein des 215 malades opérés : 0,9 % mémorise les cinq risques chirurgicaux encourus, 17,2 % trois ou quatre, 61,4 % un ou deux et 20,4 % aucun. Les trois risques chirurgicaux les mieux mémorisés sont l'immobilité laryngée unilatérale, le décès et l'immobilité laryngée (respectivement 76,7, 33,9 % et 23,7 % des cas). En post opératoire immédiat : 85,5 % des malades interprètent l'information délivrée sur les risques chirurgicaux encourus de façon positive, 45,1 % l'interprètent de façon négative et 35,3 % ont une perception mixte à la fois positive et négative. En analyse monovariée : — trois variables*

* Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc, 75015 Paris, e-mail : ollivier.laccourreye@.egp.aphp.fr

*Tirés-à-part* : Professeur Ollivier LACCOURREYE, même adresse.
*Article reçu le 6 décembre 2007, accepté le 28 janvier 2008.*

*(l'année de l'étude, l'âge et l'état d'activité professionnelle du malade) modifient de façon statistiquement significative le taux de mémorisation de certains des risques chirurgicaux et — deux variables (le nombre de consultations avec le chirurgien et le délai entre la consultation et l'intervention) modifient de façon statistiquement significative l'interprétation par le malade de l'information délivrée. La mémorisation par le malade de l'information sur les risques chirurgicaux encourus lors d'une thyroïdectomie est faible. Cette information génère un stress important chez le malade qui, dans un nombre non négligeable de cas, ne suit pas le conseil de son chirurgien.*

**SUMMARY**

*We prospectively analyzed patients' memorisation and interpretation of preoperative information on the risks of thyroidectomy. This study was conducted in an academic tertiary care referral center, based on an inception cohort of 280 patients who were consecutively informed of the risks of thyroidectomy (unilateral laryngeal immobility, bilateral laryngeal immobility, hypocalcemia, common surgical complications, and perioperative death) by the same surgeon during the period 2003-2006. Univariate analysis was used to identify factors affecting memorisation and interpretation of the information delivered. After being informed of the risks, 14.6 % of patients declined surgery, and 5 % decided to postpone the operation for a few months. Among the 215 patients who underwent thyroidectomy, 0.9 % remembered all five risks, 17.2 % three or four, 61.4 % one or two, and 20.4 % none. The number of risks remembered did not vary over time. Age, occupation, and the year of the analysis influenced memorisation. In the immediate post-operative period, 85.5 % of the patients had a positive opinion and 45.1 % a negative opinion of the preoperative information, and 35.3 % simultaneously expressed positive and negative opinions. The number of preoperative visits and the interval between the final preoperative visit and surgery both affected the patients' interpretation of the information. Patient memorisation of information on surgical risks is poor, and this results in major stress for the patient. After receiving this information, a significant proportion of patients decide to forego surgery.*

En 1850, lors d'une intervention à l'Académie nationale de médecine, Sedillot déclarait que dans certains cas de goitre thyroïdien *« ... la tumeur peut acquérir un développement très considérable... rendant la chirurgie impuissante... et l'extirpation excessivement dangereuse... »* [1]. Depuis cette époque héroïque, les progrès de la médecine ont rendu la chirurgie de cette glande endocrine presque banale avec un taux de complications et de séquelles définitives extrêmement faible. Au décours de cette période de progrès, les risques chirurgicaux n'étaient que peu voire pas mentionnés au malade. La relation qui prédominait alors en France était de type aristétolicienne : le médecin était supposé faire le bien et le malade lui accorder sa confiance.

Avec la loi nº 2002-303 [2] relative *« aux droits des malades et à la qualité du système de santé »*, qui a inscrit dans les textes l'évolution de la jurisprudence française sur l'information du malade par le médecin, le XXIe siècle a vu se mettre en place, dans notre pays, une pratique médicale qui fait que la personne malade *« ... prend avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui*

*fournit, les décisions concernant sa santé ... »* et qu'une information *« ... sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ... »* doit lui être délivrée.

De nombreux écrits et commentaires relatifs aux conséquences de cette évolution ont été publiés, mais peu de travaux en langue française se sont spécifiquement intéressés à la mémorisation et à la perception par le malade de l'information sur les risques chirurgicaux qui lui est délivrée [3-5]. Ce manque de données nous a conduit à réaliser ce travail prospectif qui complète une étude préliminaire présentée en 2005 à l'Académie de chirurgie [6] et dont le but n'est pas d'analyser l'évolution de la pensée médico-juridique en terme d'information de la personne malade, thème largement développée depuis le célèbre arrêt Mercier, mais d'évaluer les conséquences actuelles pour le malade de cette évolution de la pensée médico-juridique. Aussi, dans cette nouvelle étude, qui repose sur une cohorte plus importante, nous analysons les variables qui influent sur la mémorisation et la perception par le malade de l'information délivrée en pré opératoire concernant les risques inhérents à la réalisation d'une thyroïdectomie et nous analysons et comparons ces résultats à ceux déjà publiés dans la littérature médicale indexée (recherche informatique basée sur le moteur de recherche Pub Med avec comme mots clefs : information médicale et consentement éclairé).

## MALADES ET MÉTHODES

Cette étude prospective repose sur une cohorte de 280 malades consécutivement adressé au décours de la période janvier 2003-décembre 2006, au même chirurgien, pour thyroïdectomie. La population étudiée se composait de 202 femmes et 78 hommes âgés de 23 à 84 ans (médiane : 51 ans). Soixante-quatorze malades n'exerçaient pas d'activité (47 retraités, deux étudiants, 17 n'ayant jamais eu d'activité professionnelle et huit en recherche d'emploi). Les malades consultaient, adressés par un endocrinologue (56,7 %), un médecin généraliste (23,5 %), un oto-rhino-laryngologiste (6,4 %) ou suite au conseil d'un proche (6,4 %). Un antécédent de chirurgie de la glande thyroïde était noté dans 5,3 % (15/280) des cas.

Le délai entre la première consultation médicale et celle avec le chirurgien variait de un à sept cent vingts mois (médiane : neuf mois). Le nombre de consultations médicales préalables variait de zéro à soixante (médiane : trois). La consultation avec le chirurgien avait lieu dans le cadre d'une consultation publique pour 190 malades et dans le cadre d'une consultation libérale pour les 90 malades restants. Lors de cette consultation, le malade était accompagnée d'un proche dans 32,5 % des cas (91/280). Au terme de l'examen clinique et de la rédaction de l'observation médicale, une exérèse chirurgicale était conseillée sans urgence en laissant au malade le choix de la date opératoire. Le délai de réflexion minimum conseillé était de un mois si le bilan réalisé ne mettait pas en évidence de signes de malignité (248) et de quinze jours si un des

éléments du bilan préopératoire (en particulier le résultat de la ponction cytologie) évoquait une pathologie maligne (32). Les modalités de l'information médicale, concernant les risques chirurgicaux inhérents à l'intervention proposée, délivrée oralement au malade par le chirurgien lors de la consultation, suivaient les conseils établis pour une bonne information médicale [7, 8]. Le langage spécifique médical était évité. Les données étaient hiérarchisées. Les bénéfices des soins attendus étaient présentés avant les risques éventuels. L'information était adaptée au malade comme en témoigne la durée de cette consultation qui variait de quinze à cinquante minutes (médiane : vingt minutes). Schématiquement, le chirurgien précisait — que la thyroïdectomie était motivée pour obtenir un diagnostic de certitude et mettre le malade à l'abri des complications inhérentes à la pathologie suspectée, — que les risques chirurgicaux inhérents à la thyroïdectomie étaient : le risque vital (décès péri ou postopératoire), les risques inhérents à tout acte chirurgical (sérome, hématome, abcès, désunion cutanée, cicatrisation vicieuse) regroupés sous le même item dans cette étude et les risques spécifiques à la thyroïdectomie (immobilité laryngée unilatérale, immobilité laryngée bilatérale et hypoparathyroidie), — que le risque de survenue d'une immobilité laryngée unilatérale et/ou d'une hypoparathyroidie définitive était très faible et que le risque de survenue d'une immobilité laryngée bilatérale définitive et/ou d'un décès était exceptionnel. Lorsque aucun des éléments du bilan ne faisait craindre une pathologie maligne, il était précisé au malade que l'alternative à l'exérèse chirurgicale était — la surveillance échographique avec ponction (avec une fiabilité de cet examen aux alentours de 95 %) dans le cadre des nodules froids et/ou des goitres et — le traitement par iode radioactif dans le cadre de la maladies de Basedow et de l'adénome thyroïdien toxique. Une fiche d'information (photocopie de la fiche d'information sur la thyroïdectomie, établie par la société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale [9]), était distribuée dans 53,2 % des cas (149/280). Il était aussi demandé — si les explications délivrées avaient été comprises (un malade a déclaré ne pas avoir compris l'information délivrée), — si une information sur les risques opératoires avait été délivré par un autre praticien avant la consultation (59) et — si une deuxième consultation avec le chirurgien était souhaitée (37).

Soixante-cinq des 280 malades n'ont pas souhaité être opérés. Pour les 215 malades opérés, le délai entre la première consultation avec le chirurgien et la thyroïdectomie variait de deux à 642 jours (médiane : 59 jours). L'intervention effectuée était une thyroïdectomie totale dans 44,6 % des cas (96/215) et une loboisthmectomie dans les 55,4 % restants (119/215). La durée d'hospitalisation variait de un à sept jours (médiane : un jour). Les suites chirurgicales immédiates étaient simples dans 94,4 % des cas (203/215) et compliquées dans 5,6 % des cas avec quatre reprises chirurgicales pour saignement, trois paralysies laryngées unilatérales (une seule étant définitive) et sept hypoparathyroidies (deux nécessitant un traitement substitutif à vie) soit un taux de complications post opératoires permanentes de 1,3 % (3/215). Une complication non en rapport avec le geste chirurgical (et qui n'avait fait l'objet d'aucune information lors de la consultation pré opératoire) est survenue dans

2,7 % des cas (trois traumatismes laryngés post intubation, une pyélonéphrite, une allergie cutanée au produit de désinfection et une poussée d'urticaire géant).

Pour analyser la mémorisation par le malade des risques chirurgicaux, le chirurgien lui demandait de préciser, le jour de sa sortie, les risques opératoires dont il se souvenait. Une étude statistique était ensuite effectuée à la recherche d'un lien entre le taux de mémorisation des dives risques encourus et les variables qui suivent : sexe, âge, état d'activité professionnelle, antécédent de chirurgie de la glande thyroïde, spécialité du médecin référent, patient déjà informé ou non, nombre de consultations médicales effectuées avant la consultation chirurgicale pré opératoire, délai entre la première consultation médicale et la consultation avec le chirurgien, caractère bénin ou malin de la pathologie, durée de la consultation chirurgicale pré opératoire, présence d'un proche lors de cette consultation, type de consultation (publique vs libérale), réalisation d'une seconde consultation chirurgicale pré opératoire, délivrance d'une fiche d'information, délai entre la consultation chirurgicale pré opératoire et l'intervention, année de l'intervention, survenue de complications chirurgicales et durée de l'hospitalisation. Les tests utilisés étaient les tests du Chi 2, de Fisher et U de Mann et Whitney avec un seuil de significativité établi à 0,05.

Pour analyser la perception par le malade de l'information délivrée, le chirurgien lui demandait, le jour de sa sortie : *« Que pensez-vous de l'information qui vous a été délivrée sur les risques inhérents au geste chirurgical lors de la consultation pré opératoire ? »*. Les dires du malade étaient recueillis par écrit et cette perception était classée en opinions positives ou négatives. Une étude statistique à la recherche d'un lien entre ces opinions et les variables sus citées était effectuée en utilisant les tests du Chi2, de Fisher et U de Mann et Whitney avec un seuil de significativité établi à 0,05.

## RÉSULTATS

### Refus de l'intervention

— 5 % des malades (14/280) ont souhaité attendre plusieurs mois (extrêmes : 2-12 mois ; médiane : 6 mois) avant de se faire opérer en raison de la crainte que leur inspirait l'information délivrée sur les risques opératoires.

— 23,2 % des malades (65/280) n'ont pas souhaité être opéré et ont été contacté par téléphone pour connaître les raisons de leur refus. Dix- huit malades n'ont pas souhaité préciser la raison de leur refus de l'intervention. Les raisons évoquées par les quarante-sept malades restants étaient : la crainte de survenue d'une complication et le souhait de réfléchir avant de prendre sa décision (41), un délai trop long avant l'intervention ou le souhait d'être opéré dans une autre structure de soins (4), et le souhait de terminer l'activité professionnelle avant d'être opéré (2). Enfin, un dernier malade a refusé l'intervention car selon ses dires : « *... elle ne comprenait rien à ce qu'on lui disait...* ». Aussi le taux de refus de l'intervention directement lié à l'annonce du risque opératoire peut être estimé au minimum à 14,6 % (41/280) dans cette étude.

**Mémorisation de l'information délivrée**

En post opératoire immédiat : 0,9 % (2/215) des malades mémorisaient la totalité des risques chirurgicaux encourus, 17,2 % (37/215) trois ou quatre, 61,4 % (132/215) un ou deux et 20,4 % (44/215) aucun. Les trois risques que mémorisaient le mieux les malades étaient l'immobilité laryngée unilatérale, le décès et l'immobilité laryngée bilatérale mémorisés respectivement par 76,7 %, 33,9 % et 23,7 % des malades, alors que 13,4 % et 11,1 % des malades mémorisait les risques inhérents à tout acte chirurgical et le risque d'hypoparathyroïdie.

En analyse monovariée (Tableau 1) :

— Lorsque les malades étaient en activité professionnelle ; le taux de mémorisation du risque d'immobilité laryngée unilatérale et de décès augmentait de façon statistiquement significative respectivement de 14,4 % à 62,3 %(p = 0,001) et de 4,1 % à 29,7 % (p = 0,004).

— Lorsque l'on comparait les malades informés en 2003 avec ceux informés au décours de la période 2004-2006 : le taux de mémorisation du risque d'immobilité laryngée unilatérale et des complications chirurgicales non spécifiques de la thyroïdectomie augmentait de façon statistiquement significative respectivement de 12,5 % à 29 ,5 % (p = 0,01) et de 5,6 % à 13 ,5 % (p = 0,04).

— La médiane de l'âge des malades était statistiquement plus élevée lorsqu'ils ne mémorisaient pas les risques d'immobilité laryngée unilatérale (p = 0,004), d'immobilité laryngée bilatérale (p = 0,01), d'hypoparathyroidie (p = 0,05) ou de décès (p = 0,01).

**Perception de l'information délivrée**

En post opératoire immédiat, dix malades n'ont pas exprimé d'opinion concernant l'information délivrée sur les risques opératoires encourus alors que 85,5 % (184/215) exprimaient une opinion positive, 45,1 % (97/215) une opinion négative et 35,3 % (76/215) une opinion à la fois positive et négative. Le tableau 2 détaille les modalités que prenait l'expression de ces opinions. Au plan anecdotique, les phrases qui suivent ont été prononcées par les malades opérés au décours de leur entretien avec le chirurgien : *« ... mon médecin m'a dit que vous alliez me faire peur mais que vous deviez le faire ...je croyais qu'il n'y avait pas de risques... après la consultation avec vous j'ai fait des cauchemars ...le chirurgien doit minimiser les risques de l'intervention et mettre le malade en confiance ... c'est curieux comme étude ...* ».

En analyse monovariée (Tableau 3) :

— le pourcentage de malades avec une perception « négative » augmentait de façon statistiquement significative de 9,2 % à 38,1 % lorsque plus d'une consultation avait lieu en pré opératoire avec le chirurgien (p = 0,01),

Tableau 1. — Analyse monovariée (valeurs de p. présentées) du lien statistique entre diverses variables et les taux de mémorisation par les malades opérés des divers risques chirurgicaux (ILU : immobilité laryngée unilatérale ; ILB : immobilité laryngée bilatérale, HYPO : hypoparathyroidie, CCNS : complications chirurgicales non spécifiques de la thyroidectomie (sérome, hématome, abcès, chéloide**).**

| **Variables analysées** | **ILU** | **ILB** | **HYPO** | **CCNS** | **Décès** |
|---|---|---|---|---|---|
| Sexe | 0,20 | 0,28 | 0,66 | 0,23 | 0,42 |
| Âge | **0,004** | **0,01** | **0,05** | 0,20 | **0,03** |
| Activité professionnelle en cours (oui vs non) | **0,001** | 0,06 | 0,24 | 0,99 | **0,004** |
| Spécialité du médecin référent | 0,27 | 0,46 | 0,48 | 0,79 | 0,08 |
| Patient préalablement informé (oui vs non) | 0,13 | 0,99 | 0,15 | 0,96 | 0,61 |
| Nombre de consultations médicales préalables | 0,38 | 0,32 | 0,09 | 0,23 | 0,27 |
| Délai de connaissance pathologie (mois) | 0,39 | 0,07 | 0,33 | 0,37 | 0,13 |
| Antécédent de chirurgie de la thyroïde | 0,30 | 0,99 | 0,99 | 0,99 | 0,37 |
| Pathologie suspectée (bénin vs malin) | 0,99 | 0,24 | 0,08 | 0,54 | 0,99 |
| Type de consultation (libérale vs/ publique) | 0,73 | 0,13 | 0,06 | 0,99 | 0,17 |
| Durée de la consultation chirurgicale pré op | 0,50 | 0,22 | 0,11 | 0,45 | 0,69 |
| Présence d'un proche lors de la consultation | 0,16 | 0,11 | 0,62 | 0,99 | 0,08 |
| Une consultations avec le chirurgien (ou plus d'une) | 0,74 | 0,25 | 0,69 | 0,17 | 0,58 |
| Fiche écrite information distribuée (oui vs non) | 0,14 | 0,25 | 0,21 | 0,18 | 0,24 |
| Délai consultation pré opératoire et intervention | 0,25 | 0,07 | 0,36 | 0,058 | 0,76 |
| Année de la consultation pré opératoire | **0,01** | 0,87 | 0,41 | **0,04** | 0,48 |
| Durée d'hospitalisation | 0,56 | 0,46 | 0,39 | 0,37 | 0,35 |
| Complication chirurgicale post op (oui vs non) | 0,41 | 0,99 | 0,99 | 0,47 | 0,21 |

— la médiane du délai entre la consultation pré opératoire avec le chirurgien et l'intervention diminuait de façon statistiquement significative (de 135 à 99 jours ; p. = 0,01) lorsque les malades avaient une perception positive de l'information délivrée et augmentait (de 94 à 112 jours ; p. = 0,02) lorsque les malades avaient une perception négative de l'information délivrée.

## DISCUSSION

Ces dix dernières années, de nombreux travaux publiés dans la littérature médicale anglo-saxonne, ont souligné le désir des malades d'être informés sur les risques chirurgicaux d'une intervention.[10-16] Newton-Howes *et al*.[13] et Courtney[14] ont ainsi précisé que l'information sur les risques était le premier des points que les malades souhaitaient voir abordé lors de la consultation pré opératoire. De même, dans une étude réalisée au Royaume-Uni publiée en 2006 basée sur une échelle visuelle analogique, El-Wakeel *et al*.[15] ont noté que l'importance de l'information sur les risques encourus atteignait 95 % pour les malades. Enfin, en 2005, Wolf *et al*.[12] ont souligné que 69 % des malades souhaitaient être informés d'un risque opératoire lorsque l'incidence de celui-ci était estimé à 1 %.

Tableau 2. — Opinions exprimées par les malades opérés concernant l'information sur les risques chirurgicaux encourus. La somme des taux dépasse les 100 % car plusieurs malades ont exprimé simultanément diverses opinions (Nb : nombre, % : pourcentages).

| **Perception de la personne malade vis à vis de l'information délivrée lors de la consultation préopératoire (expressions spontanément utilisées par 206 patients)** | **% (Nb)** |
|---|---|
| **Perception « positive »** | 85,5 (184) |
| Souhait d'être informé | 82 (169) |
| Améliore la connaissance de la maladie | 12,6 (26) |
| Permet de se préparer à l'intervention | 8,7 (18) |
| Rassurant | 7,7 (16) |
| Met en confiance avant la chirurgie | 4,3 (9) |
| Permet de se préparer à la survenue d'une complication | 2,4 (5) |
| Responsabilise le patient | 1,4 (3) |
| Donne du courage avant l'intervention | 0,9 (2) |
| Permet d'affronter la réalité | 0,9 (2) |
| Permet de choisir le traitement | 0,9 (2) |
| Évite le stress | 0,4 (1) |
| Est un gage de rigueur de la part du chirurgien | 0,4 (1) |
| Témoigne du sérieux du chirurgien | 0,4 (1) |
| Témoigne de l'honnêteté du chirurgien | 0,4 (1) |
| Est un gage de sécurité | 0,4 (1) |
| Fait participer le patient | 0,4 (1) |
| Évite les malentendus si une complication survient | 0,4 (1) |
| Est une attitude normale du chirurgien | 0,4 (1) |
| Est un devoir du chirurgien | 0,4 (1) |
| **Perception « négative »** | 45,1 (97) |
| Fait peur | 29,6 (61) |
| Inquiétant | 5,8 (12) |
| Stressant | 5,4 (11) |
| Choquant | 1,4 (3) |
| Protège le chirurgien | 1,4 (3) |
| Angoissant | 0,9 (2) |
| Forme de sadisme de la part du chirurgien | 0,9 (2) |
| Met le chirurgien mal à l'aise | 0,9 (2) |
| Inutile | 0,9 (2) |
| Inadapté à la psychologie du patient | 0,9 (2) |
| Flippant | 0,4 (1) |
| Paniquant | 0,4 (1) |
| Perturbant | 0,4 (1) |
| Mauvais | 0,4 (1) |
| Effrayant | 0,4 (1) |

Tableau 3. — Analyse monovariée (valeurs de p. présentées) du lien statistique entre diverses variables, le refus de l'intervention et la perception (positive et négative) par les malades de l'information.

| Variables analysées | Opinions « Négatives » | Opinions « Positives " |
|---|---|---|
| Sexe | 0,32 | 0,59 |
| Âge | 0,98 | 0,74 |
| Activité professionnelle en cours (oui vs non) | 0,057 | 0,58 |
| Spécialité du médecin référent | 0,32 | 0,24 |
| Information préalable sur le risques (oui vs non) | 0,32 | 0,57 |
| Nombre de consultations médicales préalables | 0,41 | 0,47 |
| Délai de connaissance de la pathologie en mois | 0,46 | 0,45 |
| Antécédent de chirurgie de la thyroïde | 0,77 | 0,62 |
| Pathologie thyroïdienne suspectée (bénin vs malin) | 0,84 | 0,31 |
| Type de consultation (libérale vs/ publique) | 0,38 | 0,33 |
| Durée de la consultation chirurgicale pré opératoire | 0,22 | 0,41 |
| Présence d'un proche lors de la consultation (oui vs non) | 0,94 | 0 99 |
| Une consultations avec le chirurgien (ou plus d'une) | **0,01** | 0,30 |
| Fiche d'information distribuée (oui vs non) | 0,77 | 0,48 |
| Délai entre consultation pré opératoire et intervention | **0,02** | **0,01** |
| Année de la consultation chirurgicale | 0,11 | 0,26 |
| Durée d'hospitalisation en jours | 0,18 | 0,58 |
| Complication chirurgicale post op (oui vs non) | 0,41 | 0,28 |

Ce souhait « d'être informé » ne semble pas se limiter aux populations anglo-saxonnes ; dans notre étude, réalisée sur une cohorte francophone, 85,5 % des malades opérés ont spontanément exprimé une perception positive vis à vis de l'information délivrée sur les risques chirurgicaux encourus avec comme vecteurs principaux de satisfaction : l'information sur les risques encourus, l'amélioration de leur connaissance de la maladie et la préparation à l'intervention (Tableau 2). Ces données, qui sont en accord avec diverses études anglo-saxonnes consacrées à la chirurgie cervico-faciale [17-19], soulignent l'adéquation entre le désir des malades et la loi relative *« aux droits des malades et à la qualité du système de santé »* [2], mise en place dans notre pays au début des années 2000, et qui a fait de l'information sur les risques inhérents au geste chirurgical un temps incontournable de la consultation pré opératoire au décours de laquelle le praticien se doit ausssi d'informer le malade sur l'histoire naturelle de la maladie, les alternatives thérapeutiques et les conséquences en cas de refus de traitement [2].

Cependant, plusieurs chiffres contre balancent cette première impression favorable. Ainsi, dans notre étude, (Tableau 2) :

— moins de 9 % des malades opérés expriment spontanément le fait que cette information leur permet de se préparer psychologiquement à l'intervention,
— moins de 5 % des malades opérés expriment spontanément le fait que cette information les a mis en confiance vis à vis de l'acte chirurgical proposé,

— moins de 1 % des malades opérés expriment spontanément le fait que cette information facilite leur décision,
— moins de 1 % des malades opérés expriment que cette information est un gage de sérieux, de rigueur, et/ou d'honnêteté de la part du chirurgien qui va réaliser l'intervention,
— 45,1 % des malades opérés expriment une opinion négative vis à vis de l'information délivrée : la peur, l'inquiétude et le stress induit étant les mots qui reviennent le plus dans leur propos (Tableau 2),
— enfin, 14,6 % des malades refusent l'intervention (thyroïdectomie) conseillée en raison des risques encourus.

De tels chiffres, imposent d'examiner la méthodologie retenue dans cette étude qui, bien que prospective, présente de nombreux facteurs d'hétérogénéité (voir chapitre matériel et méthodes). Cette hétérogénéité nous semble loin d'être un facteur critiquable ; elle est représentative de la pratique clinique usuelle et témoigne de l'inclusion de tous les malades adressés en consultation au décours des trois années qu'a duré ce travail prospectif. Les modalités du recueil des données présentées dans cette étude peuvent aussi être discutées. Le recueil des données par le chirurgien ayant opéré expose classiquement à une sous-estimation des résultats négatifs (les malades souhaitant inconsciemment « plaire » à leur chirurgien). Cependant, comme 14,6 % des malades ont refusé l'intervention et que 45,1 % de ceux qui ont été opérés expriment une opinion négative (Tableau 2), cette critique ne nous semble pas devoir être retenue. La qualité de l'information délivrée par le chirurgien est aussi un biais qui doit être évoqué. Dans ce cadre, le respect des recommandations édictées à l'attention des médecins par la Haute Autorité de Santé [7], la grande variabilité de la durée de la consultation pré opératoire (15-50 minutes) pour une médiane de vingt minutes et les 85,5 % d'opinion positive (Tableau 2) exprimées par les malades sont les éléments qui nous permettent d'écarter l'hypothèse d'une information abrupte, de mauvaise qualité, réalisée mécaniquement sans respect de la déontologie médicale. Enfin, si un seul chirurgien a inclus ses patients dans cette étude non multicentrique, ceci est dû au le fait qu'aux yeux de la loi [2], la chirurgie et l'information médicale ne sont pas de la responsabilité d'une équipe mais de celle du praticien avec lequel s'établit le contrat de soins.

Ces résultats, en terme de perception négative (Tableau 2), ne sont pas isolés ; ils rejoignent les données publiées par Roque *et al*. [4] qui ont souligné que l'information avant chirurgie endoscopie digestive était considérée par le malade comme angoissante dans 19,4 % des cas et comme une décharge du médecin de ses responsabilités dans 41,1 % des cas. Ils complètent enfin les données publiées par divers auteurs qui font état d'un taux d'augmentation de l'anxiété secondaire à l'information délivrée sur les risques encourus qui varie de 7 % à 40 % selon les gestes chirurgicaux envisagés [16, 20].

Notre étude relève également une mauvaise mémorisation par le malade de l'information délivrée. Ainsi, en post-opératoire immédiat, seulement 0,9 % des malades

mémorisaient la totalité des risques chirurgicaux encourus et 20,4 % aucun. De même, si 76,3 % des personnes malades mémorisaient le risque de survenue d'une immobilité laryngée unilatérale, seulement 43,7 %, 23,7 %, 13,4 % et 11 % d'entre-eux mémorisaient respectivement le risques de décès, d'immobilité laryngée bilatérale, les risques inhérents à tout acte chirurgical et le risque d'hypoparathyroidie. De tels chiffres sont aussi en accord avec les faibles taux globaux moyen de mémorisation de l'information sur les risques chirurgicaux notés dans la littérature qui varient de 27 % après chirurgie endoscopique digestive [21] à 29 % après chirurgie thoracique[22], 35 % après chirurgie plastique esthétique [23] et 54 % après chirurgie otologique [24].

L'association faible mémorisation et perception négative de l'information quant aux risques chirurgicaux encourus est un mélange détonnant qui, si une complication survient, risque de fragiliser la relation entre le malade et son praticien. Aussi, il importe de connaître les variables qui influent sur ces deux éléments. Si le travail publié par Stanley [25], ne met pas en évidence de variable améliorant de façon statistiquement significative le degré de mémorisation des risques opératoires, plusieurs études [5,17,18, 25-32] ont souligné le rôle de diverses variables sur le taux de mémorisation de ces risques. Ainsi, le sexe féminin [23], le jeune âge [17,25,26,31], un niveau élevé d'éducation [17,18, 25,31,32] et la diminution du délai entre l'information et l'analyse de sa mémorisation [27,31,32] amélioreraient le taux de cette mémorisation. L'analyse réalisée dans notre étude (Tableau 1) confirme l'importance de l'âge avec un âge médian qui est statistiquement plus élevé lorsque les malades ne mémorisent pas les risques d'immobilité laryngée unilatérale ($p = 0,004$), d'immobilité laryngée bilatérale ($p = 0,01$), d'hypoparathyroidie ($p = 0,05$) et/ou de décès ($p = 0,01$). De même, le pourcentage de malades qui mémorisent le risque d'immobilité laryngée unilatérale et le risque de décès augmente de façon statistiquement significative respectivement de 14,4 % à 62,3 % ($p = 0,004$) et de 4,1 % à 29,7 % ($p = 0,001$) lorsque les malades étaient en activité professionnelle. Cependant, à l'opposé, dans notre étude, ni le sexe ni le temps écoulé entre l'intervention et l'analyse de la mémorisation n'influent sur les taux de mémorisation des divers risques chirurgicaux encourus. Il convient enfin de souligner, comme cela a déjà été noté dans plusieurs travaux [24,26,27,32], qu'aucun lien statistique n'a été mis en évidence dans notre travail entre le taux de mémorisation et la distribution d'une fiche d'information alors que, pour d'autres auteurs [5,23,33,28-30], une telle pratique améliore le taux de mémorisation des risques chirurgicaux.

En terme de perception de l'information sur les risques chirurgicaux encourus, il est classique d'entendre, voire de lire, sans que ceci n'ait jamais été démontré au plan scientifique, que le temps passé avec le praticien est un facteur qui améliore la perception qu'a le malade de l'information délivrée. Notre étude va contre ce dogme ; l'analyse réalisée (Tableau 3) souligne que la perception (négative ou positive) ne varie pas en fonction de la durée de la consultation (lorsque celle-ci varie de 15 à 50 minutes) alors que le pourcentage de malades avec une perception

« négative » augmente de façon statistiquement significative de 9,2 % à 38,1 % (p = 0,01) lorsque plus d'une consultation a lieu en pré opératoire avec le chirurgien. Notre étude souligne aussi l'importance du délai entre la consultation chirurgicale et l'intervention avec une limite au-delà de laquelle la perception de l'information délivrée se dégrade. La médiane du délai entre la consultation pré opératoire avec le chirurgien et l'intervention diminuait de façon statistiquement significative (de 135 à 99 jours ; p. = 0,01) lorsque les malades avaient une perception positive de l'information délivrée et augmentait (de 94 à 112 jours ; p. = 0,02) lorsque les malades avaient une perception négative de l'information délivrée.

Il convient aussi de noter que si Dawes *et al.* [33] soulignent que la distribution d'une fiche d'information sur les risques encourus est un élément qui n'augmente pas l'anxiété des malades et si la distribution d'une telle fiche n'a pas eu, dans notre étude, d'influence au plan statistique sur la perception de l'information, plusieurs études ont, à l'opposé, souligné que la distribution d'une telle fiche pouvait avoir un rôle néfaste en terme de perception. Ainsi, dans le travail réalisé par Roque *et al.* [4], la remise d'un document écrit, préalablement à la réalisation d'une endoscopie digestive, apparaît comme « *étonnante* » pour 22,2 % des malades et « *angoissante* » pour 18,5 % d'entre elles. Dufour *et al.* [5], soulignent aussi que 16 % des malades qui lisent la fiche d'information distribuée avant chirurgie digestive considèrent que l'information délivrée n'est pas adaptée. De même, près de la moitié des malades interrogés, six mois après une intervention gynécologique ou obstétrique, déclarent que la principale fonction de la fiche d'information écrite est de protéger l'hôpital [30]. Par ailleurs, dans une étude menée en 2001 qui analysait la qualité de 138 des fiches d'information écrites établies la Société d'Anesthésie Nord Américaine, Takata *et al*. [34] ont noté que 15 % de ces fiches d'information étaient de mauvaise qualité. Enfin, plusieurs étude ont souligné les difficultés rencontrées par les personnes malades pour intégrer les données transcrites dans les fiches d'information écrites[34-36]. Au vu de ces données, certains n'ont pas hésité à poser la question de savoir si la fiche d'information écrite n'aurait pas en réalité une seule vraie utilité : celle d'apporter, en cas de problème médico-légal ultérieur, des éléments qui permettent au chirurgien de faire la preuve du respect de l'information qui lui incombe devant la loi [29]. Devant ces limites, plusieurs auteurs ont développé, au sein de leurs structures de travail, des supports d'information vidéo ou informatique qui permettent un gain de temps non négligeable tout en améliorant la satisfaction de la personne malade [37, 38].

## CONCLUSION

Plusieurs données, en accord avec de nombreux travaux publiés dans la littérature médicale, ressortent de ce travail et peuvent être retenues en pratique clinique. Ainsi, en raison de l'information médicale délivrée sur les risques chirurgicaux encourus : — un taux non négligeable de malades refuse l'intervention, — un taux non

négligeable de perception « négative » est générée par l'information délivrée alors même que les malades acceptent d'être opérés, — l'augmentation de la durée du temps de consultation, la multiplication des consultation pré opératoire et/ou la distribution d'une fiche d'information écrite n'améliorent pas la mémorisation et/ou la perception de l'information.

Ces données nous conduisent : — à craindre dans les années qui viennent, le développement dans notre pays d'une pratique médicale défensive comme cela a été très récemment mis en évidence dans une étude nord-américaine [39] où 93 % des médecins exerçant une spécialité dite « à risque « reconnaissaient pratiquer parfois la médecine de façon défensive en éliminant de leur activité les interventions susceptibles d'entraîner des complications et en évitant de prendre en charge les malades sujets à des problèmes médicaux complexes ou bien perçus comme procéduriers et — à penser, tout comme l'a écrit Emmanuel Hirsch [40] professeur d'éthique médicale, que « *...Responsabiliser la personne malade dans les décisions qui la concernent équivaut parfois à la solitude face aux dilemmes et à l'incompréhension... ».*

## BIBLIOGRAPHIE


[1] Sedillot. — Séance du 24 septembre 1850. *Bull. Acad. Natl. Med.,* 1850, Tome XV, Nº 24, 1133.

[2] Loi Nº 2002-203 du 4 mars 2002. *Journal Officiel de la République Française*, 5 mars 2002, 4118-158.

[3] Savornin C., Clappaz P., Arvers P. *et al*. — Le devoir d'information et la pratique quotidienne. *Concours Médical* 2000, *122*, 1219-22.

[4] Roque I., Hochain P., Merle V., Lerebours E., Hecketsweiler P., Ducrotté P. — Évaluation de la qualité et de l'impact de l'information transmise par les fiches d'endoscopie digestive élaborées par les sociétés savantes. *Gastrenterol. Clin.Biol.* 2003, *27,* 17-21.

[5] Dufour F., Gillion N., Grassi V., Polliand C., Champault G. — Value of the informed consent in digestive surgery. Prospective study of 259 cases. *J. Chir*., 2007, *144*, 25-8.

[6] Laccourreye O., Cauchois R., Touraine P., Garay A., Bourla A. — Information orale et chirurgie programmée pour pathologie tumorale bénigne de la glande thyroïde : le point de vue du chirurgien, du médecin, de l'avocat et du magistrat. *Ann. Chir.,* 2005, *130*, 458-65 et *Médecine et Droit* 2005, *2,* 161-7.

[7] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique. Information des patients. Recommandations destinées aux médecins. Mars 2000.

[8] http://www.has-sante.fr/anaes/ : Haute Autorité de Santé. Information des patients, Recommandations destinées aux médecins. Mars 2000.

[9] http://www.orl-france.org/index1.php ?pageID=orl_fiches_informations. Fiches d'information établies par la Société française d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale.

[10] Mazur D.J., Hickman D.H. — Patient's preferences for risk disclosure and role in decision making for invasive medical procedure. *J. Gen. Int. Med.,* 1997, *12*, 114-7.

[11] Denis B., Bottlaender J., Goineau J., Peter A., Weiss A.M. — Informed consent for gastrointestinal endoscopy. A patient-opinion survey. *Gatroenterol. Clin. Biol.,* 2002, *26*, 675-9.

[12] Wolf J.S., Chiu A.G., Palmer J.N., O'Malley B.W. Jr. Scofield K., Taylor R.J. — Informed consent in endoscopic sinus surgery : the patient perspective. *Laryngoscope,* 2005, *115*, 492-4.

[13] Newton-Howes P.A., Bedford N.D., Dobbs B.R., Frizelle F.A. — Informed consent : what do patients want to know. *N. Z. Med. J.,* 1998, *111*, 340-2.

[14] Courtney M.J. — Information about surgery ; what does the public want to know. *A.N.Z.J. Surg.,* 2001, *71*, 24-6.

[15] el-Wakeel H., Taylor G.J., Tate J.J. — What do patients really want to know in an informed consent procedure ? A questionnaire-based survey of patients in the Bath area, *U.K.J. Med. Ethics*, 2006, *32*, 612-6.

[16] Naumi J., Miyazawa S., Miyata H. *et al.* — Patient's understanding and opinion about informed connsent for coronary angiography in a rural japanese hospital. *Intern. Med.,* 1998, *37*, 18-20.

[17] Hekkenberg R.J., Irish J.C., Rotstein L.E., Brown D.H., Gullane P.J. — Informed consent in head and neck surgery : how much do patients actually remember. *J. Otolaryngol.,* 1997, *26*,155-9.

[18] Chan Y., Irish J.C., Wood S.J., Rotstein L.E., Brown D.H., Gullane P.J., Lockwood G.A. — Patient education and informed consent in head and neck surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002, *128,* 1269-74.

[19] Marshall A.H., Quraishi S.M., Bradley P.J. — Patients perspectives on the short-and long term outcomes following surgery for benign parotid neoplams. *J. Laryngol. Otol.,* 2003, *117,* 624-9.

[20] Ghulam A.T., Kessler M., Bachmann L.M., Haller U., Kessler T.M. — Patient'satisfaction with the preoperative informed consent procedure : a multicenter questionnaire survey in Switzerland. *Mayo Clin. Proc.,* 2006, *81*, 307-12.

[21] Leeb D., Bowers D.G., Lynch J.B. — Observations on the myth of « informed consent ». *Plast. Reconstr. Surg.*, 1976, *58*, 280-2.

[22] Robinson G., Merav A. — Informed consent : recall by patients tested postoperatively. *Ann. Thorac. Surg.*, 1976, *22,* 209-12.

[23] Makdessian A.S., Elis D.A., Irish J.C. — Informed consent in facial plastic surgery : effectiveness of a simple educational intervention. *Arch. Facial Plast. Surg*., 2004*, 6*, 26-30.

[24] Brown T.F., Massoud E., Bance M. — Informed consent in otologic surgery : prospective study of risk recall by patients and impact of written summaries of risk. *J. Otolaryngol.,* 2003, *32*, 68-72.

[25] Stanley B.M., Walters D.J., Maddern G.J. — Informed consent : how much information is enough ? *Aust. N.Z.J. Surg.,* 1998, *68*, 788-91.

[26] Langdon I.J., Hardin R., Learmonth I.D. — Informed consent for hip arthroplasty : does a written information sheet improve recall by patients. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2002, *84*, 404-8.

[27] Turner P., Williams C. — Informed consent : patients listen and read, but what information do they retain ? *N.Z. Med.*J., 2002*, 25,* 115.

[28] Layton S., Korsen J. — Informed consent in oral and maxillofacial surgery : a study of the value of written warnings. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1994, *32,* 34-6.

[29] Ashraff S., Malawa G., Dolan T., Khanduja V. — Prospective randomized controlled trial on the role of patient information leaflets in obtaining informed consent. *A.N.Z.J. Surg.*, 2006, *76*, 139-41.

[30] Akkad A., Jackson C., Kenyon S., Dixon-Woods M., Taub N., Habiba M. — Patients' perceptions of written consent : questionnaire study. *B.M.J.,* 2006, *9,* 333.

[31] Lavelle-Jones C., Byrne D.J., Rice P., Cuschieri A. — Factors affecting quality of informed consent. *B.M.J.,* 1993, *306*, 885-90.

[32] Pesudovs K., Luscombe C.K., Coster D.J. — Recall from informed consent counselling for cataract surgery. *J. Law Med.*, 2006,*13,* 496-504.

[33] Dawes PJD, O'Keefe L., Adcock S. — Informed consent : the assesment of two structured interview approaches compared to the current approach. *J. Laryngol. Otol.,* 1992, *106,* 402-4.

[34] Takata M.N., Benumof J.L ., Marzi w.j. — the preoperative evaluation form : assessment of quality from one hundred thirty eight institutions and recommandations for a high quality form. *j. clin. anesth.,* 2001, *13*, 345-52.

[35] Cassileth B.R., Zupkis R.V., Sutton-Smith K. *et al.* — Informed consent, why are its goals imperfectly realized. *N. Engl. J. Med.,* 1980, *302*, 896-900.

[36] Paasche-Orlow M.K., Taylor H.A., Brancati F.L. — Readibility standards for informed consent forms as compared with actual readibility. *N. Engl. J. Med.,* 2003, *20*, 721-6.

[37] Klima S., Hein W., Hube A., Hube R. — Multimedia preoperative information form. *Chirurg.,* 2005, *76*, 398-403.

[38] Moseley T.H., Wiggins M.N., O'Sullivan P. — Effects of presentation method on the understanding of informed consent. *Br.J.Ophtalmol.,* 2006, *90*, 990-3.

[39] Studdert D.M., Mello M.M., Sage W.M., Desroches C.M., Peugh J., Zanert K., Brennan T.A. — Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *J.A.M.A.,* 2006, *293,* 2609-17.

[40] Hirsch E. — Quand le droit à l'information glisse vers la démagogie... *Bulletin de l'Ordre des médecins.* Avril 2003, 14.

## DISCUSSION

**M. Alain Abbas SAFAVIAN**

*La mémorisation est l'interprétation, par le malade, de l'information concernant les risques d'une thérapeutique (chirurgicale ou médicale) dépendant, bien sûr, de la gravité du risque. Cette information et la réponse du malade, c'est-à-dire son consentement éclairé bien connu de nous tous en déontologie médicale et réactualisé par la loi de 2002, est absolument incontournable et nécessite une démarche approfondie et l'exposé des risques à court et à long terme. Dans ce cas de thyroïdectomie (si elle est totale), avez-vous exposé le problème du traitement hormonal substitutif à vie et ses interférences cardiovasculaires, par exemple, même si le malade n'est pas coronarien pour le moment, mais qu'il pourrait le devenir ?*

La nécessité d'un traitement substitutif à vie, en cas de thyroïdectomie totale a été précisé avant l'intervention mais les interférences cardiovasculaires potentielles n'ont pas été détaillées ; les patients avaient tous un médecin référent et l'étude était consacrée aux risques chirurgicaux.

**M. Yves CHAPUIS**

*Vous faites à partir d'une expérience conduite avec une grande méthode des réserves sur l'obligation d'une information dont on perçoit les difficultés et les limites, information qui va de soi, mais dont les nuances sont extrêmes. Les chirurgiens de ma génération et moi-même, confrontés pendant des années à la chirurgie thyroïdienne sont là pour mesurer la différence entre deux époques. La réaction de vos patients au terme d'une information personnelle et directe, dont vous seul avez la conduite, était-elle différente selon le sexe d'une part, et l'affection thyroïdienne à traiter (hyperthyroïdie, goître diffus, nodule isolé malin, etc.) d'autre part ? Vous avez mentionné le travail de Savornin et coll. qui, si j'ai bonne mémoire, observait que la réception de l'information, sa mémorisation n'était pas nécessairement parallèle au degré culturel des patients et qu'il pouvait y avoir des situations paradoxales. Vous-même y faites allusion. Pouvez-vous commenter ce point ?*

Plusieurs études dans la littérature notent que la réception de l'information et le degré de mémorisation de celle-ci varient en fonction du degré culturel des patients. Cette variable n'a pas été étudiée dans ce travail en raison des difficultés rencontrées pour qualifier le degré culturel des malades.

**M. François LEGENT**

*Comment expliquez-vous que la mémorisation des paralysies laryngées unilatérales soit bien meilleure que la mémorisation des paralysies bilatérales à l'origine d'ennuis beaucoup plus importants, pouvant imposer une trachéotomie ?*

Cette donnée est en accord avec plusieurs travaux publiés dans la littérature médicale indexée qui notent la diminution du degré de mémorisation de l'information lorsque la gravité de celle-ci augmente associée avec une augmentation du désir d'être informé de la complication lorsque la gravité de celle-ci croît même si son incidence est très faible.

**M. Jacques BARBIER**

*Votre communication avait été déjà appréciée lors d'une présentation à l'Académie de chirurgie. Avez-vous pris en compte l'information qu'a pu avoir le malade en interrogeant internet (le site de l'Académie de chirurgie est consulté des dizaines de milliers de fois par des non-professionnels ) ?*

Ce point n'a pas été étudié dans ce travail mais près d'un malade sur deux, lors des consultations que j'effectue, déclare maintenant « être allé sur Internet ».

**M. Charles-Joël MENKÈS**

*Les informations recueillies sur Internet, par le malade, modifient-elles la mémorisation de l'information du médecin ?*

À ma connaissance, il n'y pas de donnés chiffrées permettant de répondre précisément à cette question. Par contre, plusieurs études ont souligné la mauvaise qualité de l'information trouvée sur nombre de sites Internet.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 421-431, séance du 5 février 2008

## Communication

# Utilisation de la méthode capture-recapture pour l'évaluation de la fréquence des effets indésirables « graves » médicamenteux : l'expérience du CHU de Toulouse

MOTS-CLÉS : PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES/EFFETS INDÉSIRABLES. SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE. PHARMACOÉPIDEMIOLOGIE.

# *Use of the capture-recapture method to assess the frequency of " serious " adverse drug reactions : experience of Toulouse University Hospital*

KEY-WORDS (Index Medicus) : PHARMACEUTICAL PREPARATIONS/ADVERSE EFFECTS. ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS. PHARMACOEPIDEMIOLOGY.

Jean-Louis MONTASTRUC*,**, Stéphanie LUGARDON*,**, Karine DESBOEUF*,***, Pierre FERNET***, Maryse LAPEYRE-MESTRE*,**

**RÉSUMÉ**

*Les différentes méthodes (notification spontanée ou utilisation de bases de données médicales) utilisées pour identifier et quantifier les effets indésirables médicamenteux souffrent de l'absence d'exhaustivité. La déclaration des effets indésirables médicamenteux aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPVs) pêche par la sous notification. La combinaison de plusieurs sources de données peut améliorer la connaissance de la fréquence de ces effets indésirables. Ce travail veut estimer l'incidence des effets indésirables graves au sein de l'hôpital universitaire de Toulouse, en utilisant deux sources indépendantes : d'une part, la base de données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et d'autre part, la base nationale de pharmacovigilance incluant les notifications spontanées aux CRPVs. La période de travail a été le premier semestre 2001. Nous avons relevé, au sein du PMSI, toutes les hospitalisations incluant un code de la dixième*

* Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, Unité de pharmacoépidémiologie, EA 3696, Faculté de médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, e-mail : montastruc@cict.fr

** Pharmacologie clinique, Centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'informations sur le médicament, CHU de Toulouse.

*** Fédération d'informatique médicale et d'évaluation, CHU de Toulouse.

*Tirés-à-part* : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, même adresse.

*Article reçu le 26 mars 2007, accepté le 21 mai 2007.*

*classification internationale des maladies, en rapport avec un effet indésirable potentiel. Au sein de la base nationale de pharmacovigilance, nous avons repéré tous les effets indésirables « graves » survenus durant la période d'étude et déclarés par les médecins travaillant au sein de l'hôpital universitaire de Toulouse. Après identification des cas communs aux deux bases de données, nous avons utilisé la méthode capture-recapture pour estimer le nombre réel d'effets indésirables survenus durant le premier semestre 2001 au sein de l'hôpital universitaire de Toulouse. Nous avons identifié dans le PMSI, 274 séjours hospitaliers différents, en rapport avec un effet indésirable médicamenteux. Parmi les 241 cas sélectionnés dans la base nationale de pharmacovigilance, nous en avons retenu 151 pour l'analyse. Cinquante-deux effets indésirables étaient communs aux deux bases de données. Ceci a permis d'estimer, par la méthode capture-recapture, un nombre d'effets indésirables médicamenteux '' graves '' de 796 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 638-954], correspondant à 2,9 % des hospitalisations [IC 95 % : 2,3-3,5] durant le premier semestre 2001. Cette étude rappelle le manque d'exhaustivité de la notification des effets indésirables médicamenteux, quelle que soit la source de données. Elle souligne l'intérêt de la méthode capture-recapture et de la combinaison de diverses bases de données pour améliorer l'évaluation des effets indésirables médicamenteux à l'hôpital.*

## SUMMARY

*There is evidence that the methods classically used to identify and quantify adverse drug reactions (ADRs), based on spontaneous reporting or computerized medical databases, are not exhaustive. Spontaneous notifications to regional pharmacovigilance centers suffer from under-reporting. Combining different sources could improve our knowledge of ADR frequency. The aim of this study was to estimate the incidence of serious ADRs handled in medical wards of a French university hospital, using data from the Programme de Medicalisation des Systemes d'Information (PMSI) and spontaneous reports recorded in the French PharmacoVigilance Database. The study period was the first 6 months of 2001. From the PMSI, we selected all hospitalization summaries that included an ICD-10 code related to a potential ADR. From the French PharmacoVigilance Database, we selected all serious ADRs that occurred during the study period and were reported by physicians working in the University Hospital. After identifying cases recorded in both sources, we applied the capture-recapture method in order to estimate the real number of ADRs. From the PMSI, we identified 274 different hospital stays involving an ADR. Out of 241 reports selected from the French PharmacoVigilance Database, we retained 151 ADRs for analysis. Fifty-two ADRs were found in both databases, giving an estimated total of 796 serious ADRs [95% confidence interval (CI) 638, 954], corresponding to 2.9 % of inpatients (95 % CI 2.3, 3.5) during the first half of 2001. This study confirms the lack of exhaustiveness of ADR reporting, whatever the data source, and underlines the value of merging data from different databases.*

Lors d'une précédente communication [1], nous avons souligné le manque d'exhaustivité des différents moyens (notification spontanée ou méthodes pharmacoépidémiologiques utilisant les bases de données médicalisées) utilisées pour identifier et quantifier les effets indésirables médicamenteux. L'une des principales limites concerne la sous notification des effets indésirables médicamenteux aux centres régionaux de pharmacovigilance, empêchant la quantification réelle de l'impact des

effets indésirables médicamenteux en pratique quotidienne. Les études ayant évalué l'importance de cette sous-notification ont retrouvé des chiffres variant entre 92 et 96 % [1, 2]. Il s'avère donc nécessaire de développer d'autres méthodes permettant de quantifier l'importance de la sous notification des effets indésirables médicamenteux afin d'estimer le taux d'incidence des effets indésirables médicamenteux.

Parmi les méthodes épidémiologiques développées depuis une trentaine d'années, la méthode capture-recapture permet, en croisant plusieurs sources d'information, l'estimation du nombre total d'évènements ou encore de la taille totale d'une population. Cette méthode a été développée, à l'origine, en écologie, pour le comptage des populations sauvages : les animaux sont capturés, marqués, relâchés et sujets à une recapture [3, 4].

Dans ce travail, nous avons voulu estimer la fréquence réelle des effets indésirables médicamenteux « graves » dans un hôpital universitaire français, en utilisant cette méthode capture-recapture à partir de deux sources de données : la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude a été conduite au centre hospitalier universitaire de Toulouse (2 818 lits, 160 000 admissions hospitalières annuelles par an, couvrant une population de plus de 900 000 habitants de la métropole toulousaine). Nous avons limité notre étude aux patients hospitalisés entre le 1er janvier et le 30 juin 2001.

### Sources de données

Nous avons choisi, pour cette étude, deux sources de données possédant des informations sur les effets indésirables médicamenteux : la base nationale de pharmacovigilance et le PMSI.

La base nationale de pharmacovigilance enregistre toutes les notifications d'effets indésirables médicamenteux déclarées par les médecins et professionnels de santé. Selon la loi, les professionnels de santé doivent déclarer aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPVs) tout effet indésirable " grave " ou encore " inattendu ". On définit un effet indésirable " grave " comme un effet létal, nécessitant l'hospitalisation du patient ou prolongeant celle-ci ou entraînant une incapacité permanente ou encore mettant en jeu la vie du patient. Un effet indésirable " inattendu " n'est pas cité dans le résumé des caractéristiques du produit. Chaque notification spontanée est enregistrée, de façon anonyme, dans la base nationale de pharmacovigilance, avec les données suivantes : caractéristiques du patient, exposition médicamenteuse, évènements médicaux de façon anonyme. L'ensemble de ces données permet d'évaluer l'imputabilité médicamenteuse [1].

Le PMSI est le système français de classification des pathologies permettant la gestion hospitalière. À l'occasion de chaque séjour hospitalier, une fiche standardisée résume l'ensemble des données médicales. Elle contient des principales données administratives (nom, sexe, date de naissance, dates de début et de fin d'hospitalisation) et cliniques (diagnostic, procédure médicale et chirurgicale codée selon la classification de la dixième conférence internationale des maladies).

**Définition des cas**

Nous avons étudié les effets indésirables médicamenteux " graves ", survenant ou diagnostiqués entre le 1er janvier et le 30 juin 2001, et pris en charge au sein du centre hospitalier universitaire de Toulouse. Nous avons exclu de cette étude les céphalées médicamenteuses puisqu'il n'est pas possible de connaître de façon précise la date de début de cet effet indésirable. Nous avons également éliminé les anémies survenant dans le contexte de transplantation de moelle, les évènements en rapport avec une utilisation inadéquate de médicaments (intoxication, surdosage intentionnel, pharmacodépendance), les complications de la radiothérapie ou encore tout acte médical technique (comme les ponctions veineuses ou intrarachidiennes) ainsi que les hospitalisations pour bilan d'allergie médicamenteuse. Nous avons inclus dans ce travail toutes les unités d'hospitalisation du centre hospitalier universitaire de Toulouse, sauf deux (une unité d'endocrinologie et une unité d'urgences) pour lesquelles les rapports d'hospitalisation n'étaient pas (à cette époque) systématiquement disponibles. Nous n'avons pas, non plus, pris en compte les unités psychiatriques et pédiatriques puisque les données médicales n'étaient pas recueillies de façon exhaustive au moment de ce travail, en raison de restructurations et de déménagements hospitaliers.

**Sélection des cas et identification des cas communs**

Nous avons sélectionné les codes de diagnostic de la dixième classification internationale des maladies décrivant un évènement possiblement d'origine médicamenteuse. À partir de la base de données du PMSI, nous avons relevé, durant la période de l'étude et parmi les unités d'hospitalisation participantes, tous les résumés de sortie incluant l'un des codes sélectionnés de la dixième classification internationale des maladies. Nous avons examiné tous les résumés de sortie correspondants pour vérifier la validité de l'effet indésirable médicamenteux, le critère de la définition des cas et pour identifier la nature et la gravité de l'effet indésirable médicamenteux ainsi que le médicament impliqué. Les effets indésirables médicamenteux ont été classés selon la terminologie des effets indésirables médicamenteux de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO-Art Classification). Au sein de la base nationale de pharmacovigilance, nous avons identifié tous les effets indésirables " graves ", survenus ou diagnostiqués durant le premier trimestre 2001 et rapportés par un professionnel de santé du centre hospitalier universitaire de Toulouse durant l'année 2001 au centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance. Nous avons revu chacune des

notifications spontanées afin de vérifier la définition du cas et d'exclure les effets indésirables médicamenteux ne justifiant pas l'hospitalisation dans l'unité d'hospitalisation étudiée durant la période d'étude. Nous avons aussi enregistré les données démographiques sur le patient et les caractéristiques de l'effet indésirable pour identifier les cas communs entre les deux sources de données. Nous avons confirmé les périodes de séjours hospitaliers, en croisant les données avec les dates d'admissions et de sorties enregistrées dans la base de données du PMSI.

Les cas communs ont été identifiés entre les deux sources en utilisant les données démographiques (initiales du nom, du prénom, et date de naissance), les caractéristiques de l'effet indésirable, les médicaments impliqués et les dates de séjours hospitaliers.

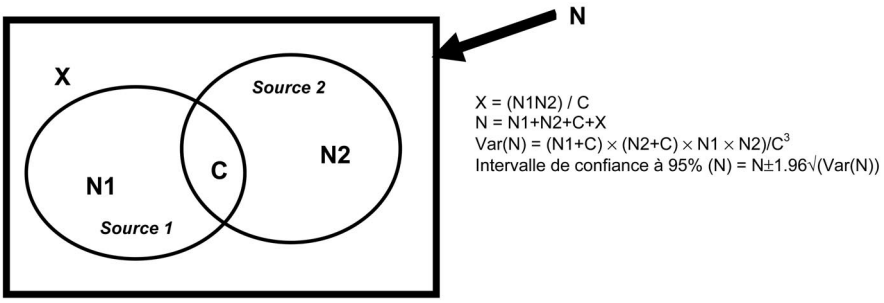
### La méthode capture-recapture

Cette méthode permet, en croisant plusieurs sources d'informations issues d'une même population, d'estimer le nombre de cas qui ne sont identifiés par aucune des sources, le nombre total de cas ainsi que l'exhaustivité de chaque source. Utilisée en zoologie ou en démographie, cette technique est appliquée à l'épidémiologie depuis une vingtaine d'années. En épidémiologie, elle consiste à combiner des données concernant la même population mais provenant de plusieurs sources. Après identification des doublons entre les sources, la méthode capture-recapture permet l'estimation du nombre de cas non identifiés par aucune des deux sources. Ainsi, on peut en déduire le nombre total des cas dans la population et la sensibilité de chaque source de données (figure 1). Si on fait l'hypothèse que N1 + C est le nombre d'effets indésirables médicamenteux rapportés à la première source d'information (ici le PMSI), N2 + C le nombre d'effets indésirables rapportés à la seconde source de données (ici la base nationale de pharmacovigilance), (avec C le nombre de cas communs entre les deux sources et X le nombre de cas non identifiés par aucune des sources), le nombre total de cas N peut être calculé selon l'équation $N = \frac{N1N2}{C}$ [3, 4]. On estime la variance et l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) à l'aide des équations habituelles (figure 1).

On peut aussi calculer le taux d'exhaustivité de chaque source (égal au nombre de cas rapporté à une source divisé par le nombre total de cas N) ainsi que le taux d'exhaustivité de l'ensemble des deux sources (égal à (N1+N2)-C/N) [3, 4].

## RÉSULTATS

À partir de la base de données PMSI, après avoir revu les rapports de sortie, nous avons exclu 22 hospitalisations en rapport avec des effets indésirables médicamenteux identifiés avant 2001, 141 concernant des effets indésirables médicamenteux non graves, 33 rapportant une anémie dans le cadre d'une transplantation de moelle,




X = nombre de cas non identifiés par aucune des sources
C = nombre de cas communs entre les deux sources
N1+C = nombre d'effets indésirables médicamenteux rapportés à la source 1
N2+C = nombre d'effets indésirables médicamenteux rapportés à la source 2
N = nombre total de cas
Var = variance

FIGURE 1. — Présentation de la Méthode Capture-Recapture : distribution des cas dans deux sources de données et principes de calcul.

50 concernant un bilan d'allergie, 34 des céphalées, 12 correspondant à une utilisation inadéquate de médicaments, 28 pour lesquels les rapports n'étaient pas disponibles et 2 correspondant à des complications de la radiothérapie. Finalement, selon les critères d'inclusion, nous avons retenu 274 effets indésirables médicamenteux différents, correspondant à 261 patients (certains malades ont présenté deux ou plus effets indésirables graves différents durant cette période de six mois).

Au sein de la base nationale de pharmacovigilance, nous avons retrouvé deux cent quarante et un effets indésirables " graves ", identifiés durant le premier semestre 2001 et rapportés par les médecins du centre hospitalier universitaire de Toulouse au centre régional de pharmacovigilance. Nous avons exclu cinquante-trois notifications en rapport à des unités d'hospitalisation non incluses dans l'étude ou à des périodes d'hospitalisations non adéquates. Nous avons également éliminé quatorze déclarations ne nécessitant pas d'hospitalisation et trois rapportant des utilisations inadéquates des médicaments ou des complications de techniques médicales. Pour treize notifications, nous avons retrouvé des erreurs dans la transcription des données (effets indésirables médicamenteux survenus avant 2001 ou non rapportés par le centre hospitalier universitaire de Toulouse). Trois effets indésirables médicamenteux ont été enregistrés deux fois et pour quatre autres, l'information sur l'hospitalisation n'était pas disponible. Finalement, nous avons retenu cent cinquante et un effets indésirables médicamenteux au sein de la base nationale de pharmacovigilance.

La figure 2 présente la distribution des effets indésirables médicamenteux par organes cibles et selon la classification de l'OMS. Un effet indésirable médicamenteux peut concerner plusieurs systèmes. On retrouve des différences dans le type

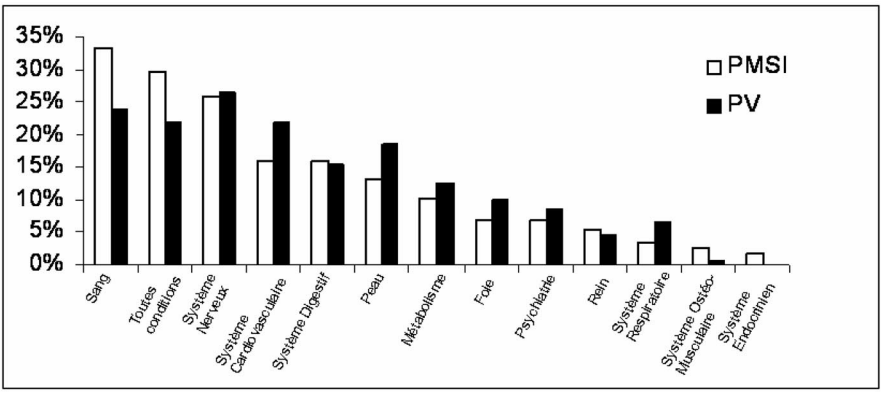



FIGURE 2. — Comparaison de la distribution des effets indésirables médicamenteux dans les bases de données du PMSI et de la PharmacoVigilance (PV) par organes cibles (selon la classification OMS).

d'effet indésirable identifié dans chaque source. Les médecins ont tendance à ne pas rapporter les effets indésirables " attendus " au centre régional de pharmacovigilance : ainsi, les réactions hématologiques aux médicaments anticancéreux sont signalés dans la base de données du PMSI et rarement notifiés au système national de pharmacovigilance.

Après avoir regroupé les effets indésirables des deux bases de données, nous avons identifié cinquante-deux doublons (cas présents dans les deux bases de données) (C).

En utilisant la méthode capture-recapture, le nombre total d'effets indésirables médicamenteux « graves », survenus au premier trimestre 2001 au sein des hôpitaux universitaires de Toulouse, a été estimé à $\frac{274x151}{52}$ soit 796 [IC 95 % : 638-954].

Ainsi, le taux d'exhaustivité de la base PMSI peut être estimé à 274/796, soit 34 %, et celui de la base nationale de PharmacoVigilance à 151/796, soit 19 %. L'exhaustivité estimée des deux sources est donc de 47 % $\left[\frac{(274 + 151) - 52}{796}\right]$.

Durant le premier semestre 2001, 27 426 patients ont été hospitalisés au moins une fois dans les unités d'hospitalisation incluses dans cette étude et le nombre total d'admissions à l'Hôpital a été de 39 441. La fréquence des effets indésirables parmi les patients a donc été de 2,9 % (IC 95 % : 2,3-3,5) correspondant à 2,0 % des admissions (IC 95 % : 1,6-2,4).

## DISCUSSION

À la suite des écologistes et des démographes, les épidémiologistes ont utilisé la méthode capture-recapture pour estimer la prévalence ou l'incidence des maladies chez l'homme [4, 5]. Cette méthode s'avère utile pour estimer la fréquence d'un évènement lorsque plusieurs sources d'informations sont disponibles et peuvent être croisées. Sa mise en œuvre apparait comme relativement simple.

Largement utilisée par ailleurs, cette méthode n'a trouvé, de façon surprenante, que peu d'applications en matière de PharmacoVigilance [3]. Cependant, son applicabilité à la PharmacoVigilance et à la pharmacoépidémiologie doit être discutée. Six conditions d'application doivent être remplies pour son utilisation [5] : tous les cas identifiés doivent être de vrais cas ; tous les cas identifiés doivent survenir pendant la période et dans la zone géographique étudiée ; la population étudiée doit être close, c'est-à-dire sans aucun mouvement de population ; tous les vrais cas communs et seulement les vrais cas communs doivent être identifiés ; les sources doivent être indépendantes entre elles ; enfin, tous les cas de la population étudiée ont la même probabilité d'être identifiés par une même source, c'est à dire qu'il existe une homogénéité de capture des cas.

La première condition implique que tous les cas soient réels, c'est-à-dire des effets indésirables « graves » authentiquement vérifiés. La revue détaillée des cas dans les deux sources de données nous a permis de valider l'ensemble de ces effets indésirables médicamenteux, leur « gravité » en particulier. Cependant, dans certaines observations du PMSI, nous avons eu parfois quelques difficultés pour préciser la date de survenue et/ou la « gravité » de l'effet indésirable.

L'identification des cas en deux étapes successives (résumé informatisé puis retour à l'observation papier au sein du centre régional de pharmacovigilance) nous a permis de vérifier la seconde condition d'applicabilité : unicité de la période et du lieu de survenue. Nous avons notamment interrogé la base nationale de pharmacovigilance sur toute l'année 2001 pour repérer éventuellement des effets indésirables survenus durant le premier semestre 2001, mais déclarés plus tardivement.

Au sein des deux bases de données (anonymes et closes), nous avons identifié sans aucune difficulté et de façon exhaustive les doublons (ou cas communs) à partir des caractéristiques des patients, de l'effet indésirable, du médicament imputé et de la période d'hospitalisation.

La condition d'indépendance des deux sources de données utilisées dans cette étude (PMSI et base nationale de pharmacovigilance) doit être discutée. Lorsqu'on fait appel à deux sources de données, leur dépendance peut s'évaluer que qualitativement, c'est-à-dire en analysant les modes de recrutement des deux sources [5]. Dans ce travail, malgré différentes méthodes de collection de données, on peut penser que les effets indésirables sont souvent notifiés à la pharmacovigilance par le médecin qui remplit en fin d'hospitalisation le dossier PMSI. Ce n'est cependant pas

systématiquement le cas puisque les effets indésirables médicamenteux sont souvent signalés au sein des hôpitaux de Toulouse par du personnel soignant non médical (infirmiers...) et que les différents types d'effets indésirables retrouvés dans les deux sources ne sont pas comparables (comme le montre la figure 2).

Le dernier critère (homogénéité de la capture des cas) permet de discuter de la plus grande fréquence de certains effets indésirables dans l'une des deux sources. Par exemple, les effets indésirables d'un nouveau médicament, les effets « inattendus » ont plus de probabilité d'être notifiés (en raison de la loi) à la pharmacovigilance. À l'inverse, nous avons trouvé que les réactions hématologiques aux médicaments anticancéreux sont plus fréquemment signalées dans la base de données du PMSI qu'au système national de pharmacovigilance (puisqu'il s'agit d'un effet indésirable *attendu*). Ces différences concernant l'homogénéité des sources peuvent conduire à une surestimation du nombre total estimé des effets indésirables médicamenteux.

Malgré ses limites obligatoires, notre travail s'accorde avec les données d'autres études du même type publiées antérieurement [6-8]. Par exemple, le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance a estimé la prévalence des effets indésirables chez les patients hospitalisés à 10,3 % (avec un effet indésirable « grave » dans 33 % des cas) [7] et le pourcentage de patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux à 3,19 % (IC 95 % : 2,37 %-4,01 %) [8]. Notre étude retrouvant une valeur de 2,9 % confirme ces données et permet donc de valider l'application de la méthode capture-recapture à la pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie.

En conclusion, cette étude rappelle le manque d'exhaustivité de la notification des effets indésirables médicamenteux, quelle que soit la source de données. Elle montre la complémentarité, en matière de pharmacovigilance, du PMSI et de la base nationale de pharmacovigilance. Elle souligne finalement l'intérêt de la méthode capture-recapture et de la combinaison de diverses bases de données pour quantifier réellement l'impact des effets indésirables médicamenteux à l'hôpital.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Madame Emmanuelle Roussel pour la préparation soigneuse du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Montastruc J.L., Bagheri H., Lacroix I., Olivier P., Durrieu G., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M. — Nouvelles méthodes du risque médicamenteux : l'expérience du Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance. *Bull. Acad. Natle Méd.,* 2005*, 189,* 493-505.

[2] Begaud B., Martin K., Haramburu F., Moore N. — Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA,* 2002*, 288,* 1588.

[3] Jonville-Bera A.P., Autret E. — Est-il possible d'évaluer la sous-notification des effets indésirables médicamenteux par la méthode capture-recapture ?. *Thérapie,* 1996*, 51,* 169-175.

[4] Martyn C.N. — Capture-recapture methods in surveys of diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1998, *64,* 2-3.

[5] Gallay A., Nardonel A., Vaillant V., Desenclos J.C. — La méthode capture-recapture appliqué à l'épidémiologie. Principes, limites et applications. *Rev. Epidemiol. Santé publique,* 2002*, 50,* 219-232.

[6] Lazarou J., Pomeranz BH., Corey PN. — Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998*, 279,* 1200-5.

[7] Imbs JL., Pouyanne P., Haramburu F., Welsch M., Decker N., Blayac JP., Begaud B. —Iatrogenic medication : estimation of its prevalence in French public Hospitals. Regional PharmacoVigilance Centers. *Thérapie,* 1999*, 54,* 21-7.

[8] Pouyanne P., Haramburu F., Imbs J.L., Begaud B. — For the French PharmacoVigilance Centres — Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. French PharmacoVigilance Centres. *Br. Med. J.,* 2000*, 320,* 1036.

## DISCUSSION

### M. Jean-Paul GIROUD

*Deux, neuf pour cent des hospitalisations en France ont des effets indésirables graves. Qu'en est-il dans les autres pays de la CE ? Quel est le pourcentage des effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments de prescription facultative ? Par ailleurs, le PMSI pourrait-il remplacer la base nationale de pharmacovigilance ?*

On dispose de quelques études descriptives et intensives issues des autres pays européens : elles retrouvent des chiffres analogues. Il convient cependant de rappeler que le nombre de déclarations d'effets indésirables médicamenteux aux structures de pharmacovigilance s'avère nettement plus élevé en France que dans les autres pays européens. On ne connaît pas le pourcentage réel des effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments de prescription facultative. Cependant, une étude réalisée par notre équipe entre 1993 et 1996 a montré que 2 % des effets indésirables déclarés à notre centre régional de pharmacovigilance concernait les médicaments dits d' « automédication ». Enfin, nous devons souligner les difficultés de recherche et caractérisation des effets indésirables médicamenteux dans le PMSI. Celui-ci contient notamment, à propos des prescriptions médicamenteuses, de nombreuses informations incomplètes : l'exploitation des données du PMSI dans cette enquête a nécessité un énorme travail de validation avec retour aux dossiers papiers. Le PMSI est une base de gestion administrative : elle ne pourra bien sûr jamais remplacer la base nationale de pharmacovigilance qui s'avère bien adaptée dans tous ses items à la caractérisation des différents effets indésirables médicamenteux.

### M. Patrice QUENEAU

*La méthode de capture-recapture que vous avez présentée a l'indiscutable mérite d'améliorer l'identification des effets indésirables médicamenteux. Malgré ce progrès, je crains que*

*vos données chiffrées restent encore fortement sous-évaluées par le fait que ces deux méthodes de recueil sont elles-mêmes empreintes de sous-notifications importantes : vous avez dit vous-même que la base PMSI n'était que peu appropriée pour repérer des effets indésirables médicamenteux et vous avez souligné également la grande déperdition de la base nationale de Pharmacovigilance. Malgré l'intérêt de la méthode que vous avez utilisée, la prévalence que vous avez relevée est probablement très inférieure à la réalité. Qu'en pensez-vous ? D'autre part, quelle méthode d'imputabilité avez-vous utilisée pour évaluer la fréquence des effets indésirables médicamenteux dans la base PMSI ? Enfin, lorsque vous avez repris les dossiers de la base PMSI, quel a été le pourcentage d'augmentation de votre détection d'effets indésirables par rapport à ceux spontanément déclarés par les services hospitaliers ?*

Je partage votre avis sur la sous notification des effets indésirables et sur le fait que le chiffre trouvé dans cette étude s'avère, très vraisemblablement, sous-évalué. Je veux simplement rappeler que notre travail concerne les effets indésirables « graves ». Nous avons utilisé, dans ce travail, la méthode française d'imputabilité. Enfin, nous n'avons pas d'idée précise du nombre de nouveaux cas détectés directement dans les dossiers cliniques par rapport à ceux qui étaient spontanément signalés au PMSI. Notre étude n'avait pas prévu ceci. Ce pourcentage semble cependant faible.

**M. Georges DAVID**

*Quel était le mode de distribution des médicaments dans les établissements couverts par votre étude ? D'autre part, la prescription et la délivrance relevaient-elles d'un système informatique permettant par l'accès, aux données du patient, de la pharmacie centrale, de réduire la pourcentage des accidents médicamenteux ? Vos données sont-elles en concordance avec celles de l'enquête ENEIS ?*

Seul un petit nombre de services disposait, au moment de notre étude, d'une automatisation de la prescription et de la délivrance. Nos données complètent les résultats de l'enquête ENEIS qui, je veux le rappeler, concernait les évènements indésirables liés aux soins et non spécifiquement les effets indésirables des médicaments.

**M. Alain Abbas SAFAVIAN**

*Le but de toute étude sur l'iatrogenèse étant d'objectiver les méfaits provoqués par nos thérapeutiques, quels critères avez-vous utilisés pour définir la '' gravité '' de ces effets indésirables ? Le fait de mettre le pronostic vital en jeu, bien sûr, mais les effets ayant nécessité en eux-mêmes une hospitalisation ne sont-ils pas graves ?*

Notre travail concerne les effets indésirables « graves », définis selon la classification de l'OMS comme des effets « entraînant la mort ou mettant en jeu la vie du patient ou déterminant une anomalie ou une malformation congénitale ou une invalidité ou une incapacité importante ou durables ou enfin déterminant ou prolongeant une hospitalisation ».

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 433-435, séance du 12 février 2008

**COMMUNIQUÉ**

*Au nom de la Commission VII ( Maladies infectieuses et médecine tropicale )*

# Sur la vaccination contre l'hépatite B en France

MOTS-CLÉS : VACCIN ANTIHÉPATITE B. MÉDECINE PRÉVENTIVE.

Pierre BÉGUÉ*, Marc GIRARD**, Jacques FROTTIER*, François DENIS* et la sous-commission « *Vaccinations* ».

Une campagne médiatique sur les effets adverses graves de la vaccination contre l'hépatite B se développe à nouveau en France à la suite de la mise en examen des laboratoires producteurs du vaccin. Bien qu'elle concerne leur action publicitaire en 1994, l'accent est mis, par les médias, sur la responsabilité du vaccin dans la survenue de cas de sclérose en plaques (SEP).

L'Académie nationale de médecine s'inquiète de ces allégations, qui réveillent une fois encore l'inquiétude et les hésitations des médecins vaccinateurs et des personnes à vacciner. Elle rappelle ses prises de positions antérieures, en date du 4 février 1997, du 30 juin 1998 et du 3 décembre 2002. En 2002, déjà, l'évaluation du rapport bénéfices/risques du vaccin faite par l'InVs dans une cohorte d'adolescents et d'adultes à risques montrait que le nombre de porteurs chroniques du virus, de cirrhoses et de cancers du foie évité par la vaccination était très supérieur à celui des éventuels effets secondaires imputés [1].

Depuis cette époque, huit études nationales et internationales ont démontré l'absence de relation statistiquement significative entre la SEP et la vaccination contre l'hépatite B. Une étude publiée en 2004 par Hernan [2] a soulevé des questions mais sa méthodologie a été réfutée par les experts de l'OMS [3, 4]. Deux réunions de consensus nationales en 2003 et 2004 ont confirmé les recommandations de vaccination prioritaire des nourrissons et de rattrapage des enfants et adolescents non vaccinés [5, 6]. Tout récemment ont été publiées deux études des services de neuro-pédiatrie français (KIDSEP) chez l'enfant et l'adolescent (2007) : la première démontre l'absence d'influence du vaccin de l'hépatite B sur le risque de passage à la SEP après le premier épisode de maladie démyélinisante ; la deuxième montre qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de première poussée de SEP après

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

une vaccination contre l'hépatite B dans les trois années précédentes [7, 8]. L'ensemble de ces résultats a conduit le Haut conseil de santé publique à rappeler les recommandations de la vaccination le 14 décembre 2007 [9].

L'Académie nationale de médecine constate que la couverture vaccinale du nourrisson et de l'enfant demeure très faible en France (25 %), contrairement aux autres pays européens et du continent nord-américain. En 2003-2004 on observait 600 nouveaux cas d'hépatite B annuels, dont la moitié aurait pu être évitée si les recommandations de vaccination avaient été suivies, et l'on estimait à 280 000 le nombre de porteurs de l'Ag HbS en France [10]. Les craintes actuelles à l'égard de la vaccination, injustifiées, vont encore aggraver cette situation. L'Académie nationale de médecine affirme à nouveau l'importance de la vaccination contre l'hépatite B, souligne la cohérence en terme d'efficacité et de sécurité des recommandations de vaccination contre l'hépatite B des nourrissons avec rattrapage jusqu'à treize ans, rappelle les données scientifiques montrant son absence d'imputabilité dans la SEP chez les enfants et les adolescents et insiste sur le risque qu'il y a, pour la France, à laisser persister une protection aussi faible contre cette redoutable maladie.

## BIBLIOGRAPHIE


[1] Lévy-Brueh D., Desenclos J.C., Rebière I., Drücker J. — Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination : a risk benefit approach for the pre-adolescent vaccination in France. *Vaccine*, 2002, *20* : 2065-71.

[2] Hernán M.A., Jick S.S., Olek M.J., Jick H. — Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology*, 2004, *63*, 838-42.

[3] Naismith R.T., Cross A.H. — Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis ? *Neurology*, 2004, *63*, 772-773.

[4] Comité consultatif mondial de l'organisation mondiale de la santé sur la sécurité des vaccins : réponse à l'article de Hernan et *al.* intitulé " vaccin hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques " et publié le14 septembre 2004 dans la revue Neurology. OMS. Hépatite B. GACVS. www.who.int

[5] Réunion de consensus : vaccination contre le virus de l'Hépatite B. 11 et 12 septembre 2003. Paris. www.inserm.fr

[6] AFSSAPS, ANAES, INSERM. Audition publique. Vaccination contre le virus de l'Hépatite B et sclérose en plaques. État des lieux. Paris 9 novembre 2004. Rapport. www.inserm.fr

[7] Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S., Tardieu M., Suissa S., on behalf of the KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society — Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a firstchildhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, *130*, 1105-10.

[8] Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M., Suissa S., Tardieu M. — Hepatitis B Vaccination and the Risk of Childhood-Onset Multiple Sclerosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2007, *161*, 1176-82.

[9] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France. 14 décembre 2007. Avis du HCSP. www.hcsp.fr

[10] Antona D., Delarocque-Astagneau E., Lévy-Brueh D. — Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : résultats de la première année de surveillance, France, 1er mars 2003-1er mars 2004. *Bull. Épidemiol. Hebd.*, 2005, *31*, 157-160.

***

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 12 février 2008, a adopté le texte de ce communiqué moins deux abstentions.*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 437-447, séance du 5 février 2008

**RAPPORT 08-02**

*Au nom de la Commission XIV (Santé et Environnement)*

# Les données individuelles de santé

MOTS-CLÉS : ÉPIDÉMIOLOGIE. DOSSIERS MÉDICAUX. SUIVI SOINS PATIENT

## *Personnal medical records*

KEY-WORDS (Index medicus) : EPIDEMIOLOGY. MEDICAL RECORDS. CONTINUITY OF PATIENT CARE.

Pierre PÈNE *, François GRÉMY**, Gérard DUBOIS**

**RÉSUMÉ**

*Les Données Individuelles de Santé constituent une base essentielle de l'avenir de l'épidémiologie et permettent le suivi des soins donnés aux patients. Leur utilisation est indispensable aux épidémiologistes pour une meilleure connaissance de l'état de santé. Sans ces informations il est difficile de définir une politique de santé. La commission s'est intéressée aux modalités suivantes : le Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie (SNIR-AM) 16 régimes mais ne permet pas le suivi des patients. Le projet Constance propose d'utiliser les centres d'examen de santé pour la recherche épidémiologique. Les Observatoire Régionaux de la Santé ont pour mission une aide à la décision. Ils sont d'excellents bureaux d'études multidisciplinaires. L'Institut National des Données de Santé (INDS) est un Groupement d'Intérêt Public qui va permettre de regrouper les données, de définir leurs modalités d'accès et de partage. L'Ordre national des pharmaciens a développé avec succès un Dossier Pharmaceutique qui comporte l'ensemble des médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois. Le Dossier Médical Personnel (DMP) a pour but le recueil par les médecins de données individuelles de santé des patients. Sa généralisation prévue en 2007 ne pourra intervenir avant plusieurs années car la priorité a été donnée à la dimension informatique alors que son but premier est la qualité des soins. L'Académie nationale de médecine propose les recommandations suivantes : soutenir la mise en place de grandes cohortes en population générale ; former des épidémiologistes, médecins et non médecins ; renforcer l'action des ORS tout en conservant leur indépendance ; former les étudiants en médecine à l'utilisation des données individuelles de santé ; considérer que le partage des données individuelles de*

* Membre de l'académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*santé peut améliorer la qualité des soins et diminuer la redondance d'examens ; le masquage partiel des données par les malades pouvant nuire aux soins, les patients auront à prendre la responsabilité de leurs décisions ; encourager l'expérience du DMPE car le suivi de l'enfant est essentiel et mérite d'être pris en compte jusqu'à seize ans ; utiliser l'expérience acquise par les pharmaciens pour le Dossier Pharmaceutique et l'intégrer au DMP ; orienter le DMP vers un projet plus sobre. L'Académie nationale de médecine s'inquiète cependant du retard pris par le DMP qui est un projet important pour tous, mais également pour la politique de santé et la recherche médicale de notre pays. Une période d'expérimentation permettant une évaluation devrait constituer un préalable essentiel.*

**SUMMARY**

*Individual health records are essential for future epidemiological studies and for the analysis of patient management. Without this information, it is difficult to prepare effective healthcare policies. The Commission examined the following modalities : the Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie (SNIR-AM). It is composed of 16 components, but does not allow individual patient follow-up. The Constance project proposes to use health screening centers for epidemiological research. Regional Health Observatories serve as a decision tool, and represent excellent multidisciplinary R&D departments. The Institut National des Données de Santé (INDS) will gather the data and decide how they can be accessed and shared. The Ordre National des Pharmaciens has successfully developed a Pharmaceutical Dossier which records all drugs dispensed during the previous four months. Personal medical records (PMR) allow doctors to collect data on their individual patients' health. This system was to be extended to the whole of France in 2007, but it will take a further several years, because the priority became data-processing instead of healthcare quality. The National Academy of Medicine makes the following recommendations : to create large cohorts within the general population ; to train MD and non MD epidemiologists ; to bolster the action of ORS while preserving their independence ; to train medical students in the use of individual health data ; the Academy considers that the sharing of individual health data can improve quality of care and reduce the number of redundant examinations ; partial masking of the data by patients may undermine healthcare quality, and patients will have to take responsibility for their own decisions ; to encourage the DMPE experience, because follow-up of children is essential and should be extended to age 16 years ; to use pharmacists' experience with the Pharmaceutical Dossier and integrate it into the DMP ; and to encourage the DMP to adopt a more reasonable project. The National Academy of Medicine is concerned about the delay in implementing the DMP, which is an important project for healthcare policy and medical research in our country. An experimental assessment period is an essential precondition.*

La commission XIII « *Épidémiologie-Santé Publique-Environnement* » s'est intéressée depuis octobre 2006 aux Données Individuelles de Santé qui constituent une des bases essentielles de l'épidémiologie et permettent le suivi des soins donnés aux patients.

Les membres de la commission ont audité de nombreuses personnalités et enrichi de leurs remarques les discussions.

S'il existe des informations relativement précises sur les causes de mortalité en fonction du sexe, de l'âge, des régions de résidence, des facteurs professionnels sociaux et environnementaux auxquels la population de notre pays est soumise, il a été décidé dès notre première réunion de faire le point sur les données individuelles de santé.

Leur utilisation est indispensable aux épidémiologistes pour une meilleure connaissance de l'état de santé de l'ensemble de la population. Sans ces informations, aucune politique de santé publique ne peut être définie, comme l'a souligné l'Académie nationale de médecine dans un communiqué présenté par nos collègues Raymond Ardaillou et Roger Henrion le 14 janvier 2006 (communiqué sur l'utilisation en épidémiologie des bases de données recueillies en population générale).

**En introduction aux auditions de la commission**, François Grémy a rappelé les caractéristiques des données individuelles de santé qui se différencient par :

— l'objectif qui en guide le recueil,
— leur nature et leur volume,
— leur contribution à la définition d'une politique de santé à l'échelon de la population de notre pays.

Le Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie (SNIR-AM) qui concerne tous les bénéficiaires des seize régimes considérés comme un tout, dont les dossiers sont ouverts et actifs sur trois années glissantes, est une fenêtre temporelle mobile qui correspond, pour chacun de ces dossiers, à cinq cents données individuelles (prescriptions, actes, dispositifs médicaux et Programme Médicalisé de Système Informatique (PMSI)). La place faite aux diagnostics est cependant limitée.

L'objectif majeur concerne les processus de soins anonymisés. La base de ce système, gérée par un centre national de traitement, est structurée par thèmes et ne permet malheureusement pas le suivi des patients, ni la conduite de programmes de recherches cliniques. Il ne prend pas en compte les bénéficiaires inactifs.

Le projet Constance a été proposé à la CNAMTS par Marcel Goldberg avec pour but exclusif la recherche épidémiologique en santé publique, et ce, en utilisant comme base de recueil les centres d'examen de santé qui permettent d'obtenir un échantillon proche de la population générale.

Le Dossier Médical Personnel (DMP) est un système créé dans l'intérêt des patients qui devait être étendu à toute la population en 2007. Il a pour but de

faire recueillir par les médecins les données individuelles de santé des patients tout au long de leur vie à partir de 16 ans. Bien entendu, le patient a le droit de connaître le contenu de son dossier, de ne pas le modifier, mais il a la possibilité de masquer, s'il le désire, telle ou telle donnée. Le DMP fait l'objet d'importantes discussions. Les membres de la commission se sont interrogés pour savoir si en raison de l'ambition du projet les délais de réalisation et de mise en œuvre prévus par la loi pourront être tenus. L'intérêt du DMP est cependant considérable pour le suivi des malades, et pour la santé publique dans la mesure où les professionnels de santé adopteront ainsi une véritable culture de l'information.

## Les auditions

*Le 07/11/2006*

Le Professeur Marcel Goldberg (Unité Inserm 687) [1, 2] a analysé l'intérêt pour l'épidémiologiste de cohortes de dizaines de milliers de sujets suivis de façon prospective. Les cohortes françaises sont hélas de taille relativement faible par rapport aux cohortes anglo-saxonnes. Les raisons en ont été explicitées.

La cohorte Gazelle a assuré le suivi pendant vingt ans de vingt mille agents EDF/GDF. Elle a permis de mettre en place une vingtaine de projets de recherche épidémiologique.

La cohorte Constance en préparation aujourd'hui vise à inclure deux cent-mille sujets de dix-huit à soixante-dix ans couverts par le régime général de la Sécurité sociale. L'inclusion se fera dans les centres d'examen de santé de la CNAMTS. Un suivi longitudinal actif des volontaires de plus de dix-huit ans, en bonne santé ou malades (questionnaires, examens périodiques de santé) sera assuré pendant plusieurs décennies, selon une méthodologie rigoureuse, par les médecins des centres d'examen de santé dûment formés à cet effet et aidés par des épidémiologistes professionnels. Cela peut être une plateforme importante ouverte à la recherche épidémiologique [3].

Le Docteur Annick Alpérovitch**,** Directeur de l'Unité Inserm 708 [4], a confirmé que les grandes cohortes qui doivent concerner tous les âges de la vie constituent l'approche à privilégier ; les études cas/témoins peuvent de leur côté apporter des informations épidémiologiques non négligeables. L'Inserm a créé un département de santé publique pour participer à l'évolution de la gouvernance en santé publique. Dans le cadre des appels d'offre de l'Agence Nationale de Recherche Santé-Environnement-Travail, le mot épidémiologie n'apparaît que dans les projets Santé-Environnement et Santé-Travail.

***Le 20/11/2006***

Le Professeur Mario Fieschi (Faculté de médecine de Marseille) [5] a indiqué les enjeux du DMP (loi d'août 2004) dans un système d'informations de santé au service du malade et de la santé publique (état et suivi du malade, bonne

connaissance des soins, échanges d'informations au sein des réseaux de soins, aide à la décision, meilleure information du patient, promotion de la prévention).

Le système est créé pour le patient en utilisant toutes les données individuelles de santé recueillies au long de sa vie. Le système doit valoriser le dossier du patient et contribuer à faire évoluer les systèmes d'information hospitaliers et des professionnels pour, in fine, améliorer la qualité, la continuité des soins et la prévention.

Le DMP contient des données permettant d'identifier son titulaire (numéro d'identifiant et des informations relatives à son médecin traitant). Le document de quinze pages est divisé en cinq sections : modalités d'ouverture de transfert et de fermeture du dispositif ; son contenu ; son alimentation ; ses modalités de gestion ; il présente également les organismes chargés de l'administrer. Les données médicales du DMP sont structurées en quatre parties : données médicales générales ; données de soins ; données d'imagerie ; données de prévention. Le droit au masquage est affirmé.

Indépendamment du numéro d'identifiant, les clauses de sauvegarde du dossier chez un hébergeur unique font l'objet de débats tant que, selon les recommandations de la Cnil, les procédures d'anonymisation n'aient pas été évaluées et les messageries dûment sécurisées.

Le Professeur Catherine Quantin (CHU de Dijon) [6] a insisté sur l'importance des sources d'informations dont ont besoin les épidémiologistes car il ne peut y avoir de politiques de santé sans une bonne connaissance de la santé de la population. Les enquêtes Insee qui concernent l'état de santé perçu par les sujets interrogés n'ont cependant qu'un intérêt relatif. Les enquêtes sur les états de santé diagnostiqués sont plus limitées à l'exception des trop rares cohortes qui assurent le suivi d'échantillons importants de population et des études qui comparent les cas pathologiques à des cas témoins dans les mêmes conditions de survenue du risque ou qui assurent et comparent les conditions d'apparition d'évolution et de suivi de certains groupes de maladies.

Pour Catherine Quantin, le DMP a potentiellement un intérêt extrême pour les épidémiologistes, alors que « les tutelles » ont exclu au départ le traitement épidémiologique et statistique de celui-ci. Le problème de l'identifiant unique est donc essentiel. On s'oriente vers un dérivé du Numéro d'Identification de Référence (NIR) qui, grâce à la technique cryptographique du hachage ou chiffrement des données, ne permet pas de remonter à l'identité du patient.

### *Le 30/01/2007*

Madame Isabelle Adenot, Présidente de la section A de l'Ordre national des pharmaciens, a rapporté son expérience du DP (Dossier Pharmaceutique). Ce dossier comporte pour chaque patient qui donne son accord, l'ensemble des médicaments (prescrits ou non) qui lui ont été délivrés au cours des quatre

derniers mois dans n'importe quelle officine de France. Il a été sélectionné, à cette fin, un hébergeur unique désigné par le Conseil de l'Ordre des pharmaciens, qui permet à tous pharmaciens de consulter ce dossier et de le compléter ;

Le dossier est d'abord un outil destiné aux pharmaciens d'officine.

Il répond à trois objectifs :
— sécuriser la dispensation des médicaments,
— favoriser la coordination avec les autres professionnels de santé, (volet DMP du patient),
— fédérer la profession dans un réseau unique auquel les autorités de santé pourraient communiquer toute alerte sanitaire éventuelle.

L'Ordre national des pharmaciens a pour mission légale de le mettre en œuvre. Il est évident que le consentement éclairé du patient est réclamé pour créer son DP, ce qui permet alors à tout pharmacien d'officine de le consulter et de l'alimenter en présence de l'intéressé. Le pharmacien, identifié par sa carte professionnelle, accède au DP du patient, lui même identifié par sa carte vitale. Les premiers DP ont été ouverts en juin 2007 dans six départements pilotes.

Le Professeur Jean Sénécal (Faculté de médecine de Rennes) a rapporté l'expérience régionale qui a été conduite dans cette ville dès 2003 par la création et le développement de ce qui peut être considéré comme un DMP enfant. À partir du carnet de santé des enfants remis aux familles dès la naissance et des certificats médicaux obligatoires (naissance, six mois, et vingt-quatre mois que le médecin examinateur doit transmettre aux services de PMI de la DRASS où ils sont enregistrés), ce DMPE a été proposé.

L'existence en Bretagne de différents réseaux reliés à une plateforme informatique télésanté a représenté un avantage qu'il a été possible d'exploiter. Après accord parental, il serait potentiellement réalisable de créer un DMPE dès la naissance, d'en assurer le suivi à l'occasion des passages en PMI puis de le faire enrichir par le médecin. L'alimentation du DMPE par le médecin nécessite qu'il ait accès au dossier de l'enfant grâce à sa carte professionnelle et à la carte vitale de l'intéressé.

Pour cela un logiciel spécifique devrait être créé.

Le contenu du DMPE devrait être compatible avec le carnet de santé mis à jour en 2006 et corrélé à celui du médecin scolaire qui utilise un logiciel spécifique. Le dossier qui doit reprendre ce que contient le carnet de santé a fait l'objet d'une maquette qui se présente sous formes de cent-quinze blocs avec six-cents items. Le projet est pour l'instant limité aux médecins d'Ile-et-Vilaine.

La Commission a ensuite audité deux directrices d'Observatoires Régionaux de la Santé. Ces ORS sont au nombre de vingt-deux, un par région sur le territoire métropolitain et quatre dans les DOM. Les ORS ont été créés sous forme d'association loi 1901. Leur mission est représentée par une aide à la

décision à travers l'observation et la mise à disposition d'informations sur la santé des populations des régions de notre pays. Les ORS sont regroupés dans une fédération nationale

Le Docteur Isabelle Grémy [7] a indiqué l'intérêt des ORS pour la conduite des études épidémiologiques au niveau régional. Elle a précisé les modalités de financement des projets qui sont sollicités par les autorités régionales. La plupart des études conduites ont eu pour objet d'observer, d'analyser les états de santé de certains groupes de population en fonction de divers déterminants environnementaux. L'ORS Ile-de-France, après avoir étudié la description de l'offre de soins et la première carte sanitaire, travaille en particulier sur les causes de mortalité et les effets sanitaires des pollutions atmosphériques, et dans certains domaines de santé environnementale et de facteurs de prévention des risques. En 2007, l'ORS Île-de-France a assuré une large part de la coordination et du suivi de l'évolution et des objectifs du Plan régional de santé publique.

Le Docteur Yolande Obadia, Directrice de l'ORS PACA, a pour sa part défini des objectifs particuliers de cette institution où sont implantées trois Unités Inserm. Une quatrième unité est en voie de constitution.

— La première s'intéresse à l'épidémiologie et à la psychologie des comportements dans la prise en charge de l'infection VIH,
— la deuxième aux sciences sociales de la santé appliquées aux usages et traitements dans le domaine des substances psycho-actives,
— la troisième aux comportements des acteurs dans le cadre de la régulation économique des systèmes de santé.
— Enfin, une équipe mixte pour la recherche épidémiologique en cancérologie est en voie de constitution.

Par ailleurs, l'ORS PACA [8] poursuit des enquêtes ciblées telles celles par exemple qui ont été conduites sur l'accompagnement de fin de vie, l'évaluation des soins palliatifs et les handicaps incapacités et dépendances.

Les ORS sont d'excellents bureaux d'études multidisciplinaires de données individuelles de santé. Ils interviennent au niveau des Régions sur des financements spécifiques et à la demande des pouvoirs publics régionaux, pour conduire des enquêtes épidémiologiques qui aident les responsables politiques à prendre leurs décisions.

***Le 6 juin 2007***, Monsieur Christian Babusiaux, Président de première chambre de la Cour des Comptes, a approuvé l'intérêt des études épidémiologiques à partir de données individuelles de santé. Il a cependant indiqué les difficultés de la mise en place du DMP et les retards probables qui interviendront pour sa généralisation, qui prendra ainsi plus de temps que cela n'avait été envisagé précédemment.

Christian Babusiaux a souligné l'extrême fractionnement des données de santé recueillies souvent sans souci d'interopérabilité, l'État ne s'étant pas doté de moyens suffisants de coordination.

Il a précisé le rôle de l'Institut National des Données de Santé (INDS) qu'il préside. C'est un Groupement d'Intérêt Public (GIP) dont l'action principale a pour but d'assurer la cohérence et veiller à la qualité des systèmes d'informations utilisés pour la gestion du risque maladie, et pour des préoccupations de santé publique.

L'Institut National des Données de Santé va permettre de regrouper les données recueillies par différents organismes, de définir leurs modalités d'accès et de partage tout en limitant les coûts.

Après la fin des auditions, et alors que la rédaction du présent rapport était en cours de finition, un événement politique important est survenu. Le 31 octobre 2007, un rapport de la mission commune sur le DMP de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), de l'Inspection Générale des Finances (IGF) et du Conseil Général des Technologies de l'information (CGTI) a été rendu public. Ce rapport met en exergue l'irréalisme des délais imposés pour les objectifs affichés et « une gestion de projets constamment précipitée souvent improvisée parfois inconséquente ».

**Initialement prévu pour le 1er juillet 2007, la généralisation du DMP ne pourra intervenir avant plusieurs années, sans doute dix ans, pour un dossier complet disponible partout.**

La mission rappelle que le but premier du DMP est la qualité des soins alors que la priorité a été donnée à la dimension informatique au détriment de la réflexion sur le contenu et l'usage du dossier. Elle demande de sauvegarder les acquis et salue l'action positive du GIP chargé du dossier notamment d'avoir développé l'idée que l'arrivée du DMP est inéluctable. Ce GIP fait par ailleurs l'objet d'une enquête de la Cour des Comptes, une nouvelle feuille de route établie après concertation avec les professionnels de santé est annoncée par le Gouvernement pour mars 2008, avec une priorité probable pour les porteurs d'une Affection de Longue Durée (ALD).

La Conférence Nationale de Santé (CNS) du 30 novembre 2007 a plaidé pour une gouvernance unifiée et une stratégie nationale sur l'informatisation du système de santé. Si l'informatisation des établissements a bénéficié du plan Hôpital 2012, l'interopérabilité entre les différents systèmes, langage, architecture, varient d'une structure à l'autre, l'informatisation de la médecine de ville repose de son côté, sur une grande hétérogénéité de logiciels et d'applications de gestion des données.

La communication entre les systèmes d'informations n'est pas pour l'instant organisée en raison de la différence des objectifs poursuivis à l'hôpital et en médecine de ville. La CNS déplore qu'il n'y ait eu aucun débat public sur

l'acceptabilité de l'informatisation des données de santé et que cette question ait été occultée par le masquage des données du DMP.

## CONCLUSION

Indépendamment des études épidémiologiques conduites en milieu hospitalier et poursuivies après la sortie du malade pour établir le suivi de certaines pathologies, la recherche épidémiologique doit être capable d'assurer le suivi de la population générale bien portante ou malade. Ces auditions témoignent de l'importance de la situation et des orientations de la recherche épidémiologique dans notre pays, de la nécessité de sa poursuite et de son développement. Cette recherche est aujourd'hui certes diversifiée, mais très fragmentée. Le DMP représente une expérience essentielle, à condition qu'il puisse déboucher sur des études épidémiologiques. Les données individuelles de santé n'ont pas eu jusqu'à aujourd'hui une place suffisante en recherche épidémiologique. Cela nous a amené à envisager un certain nombre de recommandations.

## RECOMMANDATIONS

De nombreux rapports ont été consacrés à ce sujet (Académie des sciences, Conseil Économique et Social, mission commune sur le Dossier Médical Personnel de l'Inspection Générale de la santé, de l'Inspection Générale des Finances et du Conseil Général des Technologies de l'Information). L'Académie nationale de médecine de son côté a présenté en 2006 un communiqué sur l'utilisation en épidémiologie des bases de données recueillies en population générale.

À la suite des consultations et des auditions qu'elle a réalisées, l'Académie nationale de médecine propose les recommandations suivantes :

— Apporter un soutien total à la mise en place, *pour la recherche épidémiologique sur les déterminants et l'évolution des états de santé,* de grandes cohortes en population générale telles que le projet Constance (à condition d'en assurer la représentativité). De plus, pour garantir à ce projet de recherche sa pleine valeur, il est nécessaire de reporter le plus rapidement possible l'origine de la cohorte de seize ans à la naissance.

— Former les étudiants en médecine dès le DCM2 à l'utilisation des données individuelles de santé qui vont alimenter le DMP. Cette formation particulière devrait faire l'objet d'un contrôle lors de l'examen national classant de fin d'études.

— Profiter de la mise en place du DMP pour permettre à tous les professionnels de santé d'acquérir une véritable culture de l'information médicale nécessaire aujourd'hui au recueil, au partage et à la qualité de ces informations pour assurer le suivi des patients.

— Considérer que le partage des données individuelles de santé entre les professionnels et les patients est, non seulement bénéfique pour améliorer la qualité des soins, mais aussi pour diminuer la redondance des examens complémentaires et des thérapeutiques.

— Développer et renforcer la formation d'épidémiologistes, médecins et non médecins, mais aussi d'archivistes des données de santé dont les besoins sont croissants et indispensables au développement harmonieux du DMP.

— Considérer que les données individuelles de santé anonymisées par hachage (technique conseillée par le Cnil) devraient permettre la recherche épidémiologique.

— Considérer que le droit de masquage partiel des données qui a été accordé aux malades peut nuire aux soins qui leur seront dispensés, les patients auront alors à prendre la responsabilité de leurs décisions et des conséquences de celles-ci [1]. Il pourrait être proposé de ce fait que le masquage puisse être levé dans des circonstances telles que l'urgence et plus particulièrement l'urgence psychiatrique.

— Encourager l'expérience du DMPE, le certificat de naissance étant de droit le premier élément du DMP de la personne. Le suivi de l'enfant est essentiel et mérite d'être pris en compte jusqu'à seize ans.

— Utiliser l'expérience acquise par les pharmaciens pour le Dossier Pharmaceutique et envisager de l'intégrer au DMP [2].

— Renforcer l'action des ORS en particulier au sein des Plans Régionaux de Santé, assurer la pérennité de leur fonctionnement tout en conservant leur indépendance, et encourager leur coordination.

— S'orienter, dans le cadre de la clarification du projet de DMP qui va être revu par le gouvernement, vers un projet plus sobre, plus facilement et mieux utilisable par les médecins chargés de le mettre en place et de l'entretenir avec leurs patients. L'Académie Nationale de Médecine s'inquiète cependant du retard pris par le DMP qui est un projet important pour tous, mais également pour la politique de santé et la recherche médicale de notre pays. Une période d'expérimentation permettant une évaluation devrait constituer un préalable essentiel.

1. Contre l'avis du Gouvernement le Sénat a supprimé la possibilité du masquage dans sa séance du 15 novembre 2007. La possibilité du masquage masqué a cependant été exclue par le gouvernement et le Sénat.
2. Ce point a été adopté par le Sénat le 15 novembre 2006.

**BIBLIOGRAPHIE**

[1] Goldberg M. — Les bases de données d'origine administrative peuvent-elles être utiles pour l'épidémiologie ? *Rev. Epidemiol. Sante Publique,* 2006, *54,* 297-30.3

[2] Goldberg M., Salamon R. — L'épidémiologie humaine. In : Valleron AJ, ed. Epidemiologie : conditions de son développement, et rôle des mathématiques. Académie des Sciences. Rapport sur la science et la technologie nº 23. Comité RST. Paris : Edition EDP Sciences, 2006.

[3] Fender, P, Weill A. — Epidémiologie, santé publique et bases de données médico-tarifaires. *Rev. Epidemiol. Sante Publique,* 2004*, 52, 113-7.*

[4] Dufouil C., Alperovitch A. — L'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.* 2005*, 55,* 1869-78.

[5] Fieschi M. — L'opportunité du DMP pour l'élaboration d'un système d'information en santé. *Revue ADPS,* 2007, *58,* mars.

[6] Quantin C., Cohen O., Riandey B., Allaert FA. — Unique patient concept : a key choice for European epidemiology. *International Journal of Medical Informatics,* 2007*, 76,* 419-426.

[7] Programmes d'études de l'ORSIF en 2008 : ORS Ile de France, Préfecture de la Région Île de France, janvier 2008, Paris 23 rue Miollis 75015, 67 p.

[8] Peretti-Watel P., Obadia Y., Ardwidson P., Moatti JP. — '' Un risque, ça va ! Trois risques, bonjour les dégâts ? » Les difficultés de l'éducation pour la santé à prévenir des risques comportementaux multiples. *Promot. Educ.,* 2008, *15,* 40-5.

***

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 5 février 2008, a adopté le texte de ce rapport moins cinq abstentions et deux contre.*

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 1, 449-450, séance du 26 février 2008

## PRÉSENTATION D'OUVRAGE

**Séance du 26 février 2008**

**Dally S. et Bismuth Ch. — Cas cliniques en addictologie et toxicologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2007, 111 p.**

Cet ouvrage fait partie de la série éditée par Flammarion Médecine-Sciences et dont l'ambition est de combler le fossé existant entre l'enseignement théorique en Faculté et la pratique médicale. Ce but est totalement satisfait dans le présent ouvrage au cours duquel les auteurs font bénéficier le lecteur de leur longue expérience dans le cadre des services de médecine interne toxicologique et de réanimation toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal.

Par rapport au précédent ouvrage " Cas cliniques en toxicologie " publié par Sylvain Dally en 1994, le présent livre attribue une place beaucoup plus large aux addictions à des substances psychoactives, alors que le part consacrée aux dangers des produits chimiques industriels y est plus restreinte, ces produits ayant été souvent remplacés par des substances moins nocives pour la santé.

Les quarante-trois observations cliniques décrites, parfaitement attractives et didactiques, recréent les conditions de la consultation médicale. A partir des symptômes décrits, le lecteur est questionné sur ses hypothèses diagnostiques, puis guidé dans sa démarche thérapeutique. La description de ces cas cliniques est faite de façon si vivante et riche en enseignements pratiques qu'il est difficile, une fois leur lecture débutée, de ne pas prendre connaissance de la totalité des cas décrits.

Plusieurs des observations citées concernent les boissons alcooliques et soulignent la difficulté de mettre en évidence leur rôle dans certains tableaux cliniques. Il en est ainsi, par exemple, d'un état comateux chez un enfant de deux ans ayant une glycémie à 0,15 g/l., état qui se révèle lié à la consommation des fonds de verres de vin des invités de ses parents ! D'autres observations précisent les éléments qui permettent un diagnostic correct et une thérapeutique adaptée devant un tableau de syndrome de Korsakoff atypique, ou lors d'un double sevrage alcool et opiacés.

Toujours à titre d'exemples, on peut citer les nombreux cas de difficulté diagnostique liés à la consommation de cannabis.| Il en est ainsi lorsque sont associés cannabis et datura (observation numéro 8).

Dans cette brève présentation, nous ne pourrons que citer les nombreux toxiques en cause dans les tableaux cliniques décrits : cocaine, ecstasy, éthylène-glycol, huile de paraffine, etc. Deux observations sont particulièrement dignes d'être évoquées.

L'une concerne des hépatites survenant chez des enfants de trois à huit ans à l'Ile de la Réunion, hépatites qui s'avèrent liées au phosphore blanc présent dans des pétards importés de Macao. L'autre relate un tableau de brûlures buccales, suivies d'insuffisance rénale, d'anoxie et se terminant par le décès chez un employé d'un café de la Creuse. Connaissant sa propension à la consommation d'alcool, sa patronne, qui n'était pas satisfaite de son activité, avait ajouté du paraquat au vin qu'il consommait, persuadée qu' " un homme est plus résistant que l'herbe " et ignorant que, faute d'antidote du paraquat connu, son geste conduirait à la mort de son employé !

L'ouvrage se termine par des tableaux décrivant les toxiques auxquels on doit songer devant divers tableaux cliniques, de sorte que la lecture de ces cas cliniques se révèle à la fois distrayante et riche en conseils fort utiles pour tout médecin susceptible d'être confronté à des intoxications posant de difficiles questions de diagnostic et de thérapeutique.

Roger Nordmann

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 451-458, séance du 5 février 2008

# ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

## Séance du mardi 5 février 2008

*Présidence* de M. Marc GENTILINI, *président*

---

**ORDRE du JOUR**

***Conférence invitée***

**VEGF, anti VEGF et pathologies** par Pierre CORVOL (Administrateur du Collège de France-Paris).

***Rapport***

**Les données individuelles de santé** par Pierre PÈNE, François GRÉMY, Gérard DUBOIS (*au nom de la commission XIV — Santé et environnement*).

***Communication***

**Utilisation de la méthode capture-recapture pour l'évaluation de la fréquence des effets indésirables graves médicamenteux : l'expérience du CHU de Toulouse** par Jean-Louis MONTASTRUC, Stéphanie LUGARDON, Karine DESBŒUF, Pierre FERNET, Maryse LAPEYRE-MESTRE.

***Comité secret***

**Budget prévisionnel 2008** par Jean CIVATTE.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 4, 451-458, séance du 12 février 2008

# Séance thématique du mardi 12 février 2008

# La maladie d'Alzheimer

*Modérateur* : Professeur Jean-Jacques HAUW
*Invitée* : Madame Arlette MEYRIEUX, *Présidente de l'Association France-Alzheimer*

*Présidence de* M. Marc GENTILINI, *président*

---

**ORDRE du JOUR**

***Communiqué***

**Sur la vaccination contre l'hépatite B en France** par Pierre BÉGUÉ, Marc GIRARD, Jacques FROTTIER, François DENIS, et *la sous-commission vaccinations, au nom de la Commission VII (Maladies infectieuses et parasitaires)*.

*
* *

**Les lésions de la maladie d'Alzheimer. Perspectives thérapeutiques ?** Par Charles DUYCKAERTS (Hôpital Pitié-Salpêtrière — Paris), Claire PERRUCHINI, Thibaud LEBOUVIER, Marie-Claude POTIER (École Supérieure de Physique Chimie Industrielle de la ville de Paris).

**La maladie d'Alzheimer : aspects cellulaires et moléculaires** par Jean-Noël OCTAVE et Nathalie PIERROT (Université catholique de Louvain).

**La maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques** par Bruno DUBOIS (Hôpital Pitié-Salpêtrière — Paris), Leonardo De SOUZA, Gilles ALLALI, Michel KALAFAT, Marie SARAZIN.

**Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : l'apport de la recherche préclinique** par Benoît DELATOUR (CNRS UMR 8620 — Université Paris-Sud-Orsay), Marc DHENAIN (CEA-CNRS 2210 — Orsay).

**La maladie d'Alzheimer : des lésions cérébrales aux perspectives thérapeutiques** par Françoise FORETTE (Hôpital Broca — Paris), Jean-Jacques HAUW.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 451-458, séance du 19 février 2008

# Séance du mardi 19 février 2008

*Présidence* de M. Marc GENTILINI, *président*

---

**ORDRE du JOUR**

***Comité secret***

**À propos de la première année des études de médecine** par Jean-François BACH

***Éloge***

**Éloge de M. Philippe MONOD-BROCA (1918-2006)** par Georges DAVID
*En présence de Monsieur Jean-Louis DEBRÉ, Président du Conseil constitutionnel*

***Débats d'actualité***

**Quelle est la situation des drogues et de leurs modes de consommation dans notre pays ?** par Étienne APAIRE (Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie-MILDT)
**Le rôle de l'Institut de Recherche pour le Développement** par Jean-François GIRARD (Président de l'IRD)

***Communication***

**Analyse des facteurs qui influent sur la mémorisation et l'interprétation par le malade de l'information concernant les risques de la thyroïdectomie** par Ollivier LACCOUREYRE (Hôpital Européen Georges Pompidou-Paris), Régis CAUCHOIS, Alfred WERNER.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 451-458, séance du 19 février 2008

## ACTES

### CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La Ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 25 janvier 2008, sur la demande d'exploitation à l'émergence du captage Saint-Charles situé sur la commune de Roquebilière (Alpes-Maritimes).

*Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)*

Le Ministre de l'Éducation nationale remercie pour l'envoi des rapports sur *Les vaccins des papillomavirus humains : leur place dans la prévention du cancer du col utérins* et *« Piercings » et tatouages : la fréquence des complications justifie une réglementation,* adoptés par l'Académie le 11 décembre 2007.

### CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

#### Commissions de l'ANM

Le Pr Jean-François Allilaire, mandaté par les membres de la commission « Santé mentale », demande la modification de l'intitulé de cette Commission pour la dénommer « Psychiatrie et Santé Mentale ».

*Demande acceptée.*

Le Pr Alain Rerat, président de la Commission « Nutrition, eaux de consommation et risques alimentaires », propose la création de deux sous-commissions :

— sous-commission XI 1 : Nutrition, consommations et risques alimentaires ;
— sous-commission XI 2 : Nutrition et maladies métaboliques.

*Demande acceptée.*

### REMERCIEMENTS

M. Jean Sassard (Lyon) remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences pharmaceutiques.

### CANDIDATURES

Mme Catherine Buffet (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M^me^ Marie-Christine Mouren (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1^ère^ division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Pierre Cazenave, membre correspondant dans la 3^ème^ division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division, section des sciences biologiques.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 2, 451-458, séance du 26 février 2008

# Séance du mardi 26 février 2008

*Présidence* de M. Marc GENTILINI, *président*

---

## ORDRE du JOUR

***Débat d'actualité***

**L'Institut Pasteur renforce sa mobilisation contre les maladies émergentes** par Alice DAUTRY (Directrice générale de l'Institut Pasteur).

***Communications***

**Un état des lieux de l'expertise psychiatrique au pénal** par Jean-Pierre OLIÉ, Henri Lôo (Hôpital Sainte-Anne-Paris).

**Peut-on parler de sa mort avec un enfant malade ? L'apport d'un conte** par Anne AUVRIGNON (Hôpital Trousseau-Paris), Guy LEVERGER, Géraud LASFARGUES.

***Présentation d'ouvrage***

**Cas cliniques en addictologie et toxicologie** par Sylvain DALLY et Chantal BISMUTH. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, 111 p. *Présentation faite par Roger* NORDMANN.

## ACTES

## NÉCROLOGIE

**Le Président annonce le décès survenu à Rennes (Ille-et-Vilaine) le 21 février 2008 du Professeur Michel BOUREL, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.**

L'Académie nationale de médecine vient de perdre l'une de ses figures les plus attachantes et les plus brillantes. Le Professeur Michel Bourel s'est éteint le jeudi 21

février 2008 brutalement, dehors, debout. Nous le savions fatigué et préoccupé par l'état de santé de son épouse, avec laquelle il formait un couple très uni. Mais même si un petit incident récent avait alerté ses proches, rien ne laissait prévoir une fin aussi soudaine.

Né le 11 juin 1920 à Rennes, Michel Bourel avait 87 ans.

Ancien interne des hôpitaux de Paris, Major de sa promotion en 1946, puis stagiaire à l'Institut National d'Hygiène, prédécesseur de l'INSERM, pendant trois ans, il accomplit parallèlement son clinicat.

Il quitte Paris en 1952 pour regagner Rennes, foyer familial auquel il est très attaché.

Il est nommé Professeur titulaire de la Chaire de Thérapeutique Médicale dès 1954, puis de la Chaire de Clinique Médicale quatre ans plus tard. Il transforme radicalement l'Ecole de Rennes, en fait une véritable Faculté avec tous les services cliniques spécialisés.

En 1968, il crée l'Unité 49 de Recherche Thérapeutique qu'il dirige pendant dix-huit ans jusqu'en 1986.

C'est à partir des travaux de son équipe sur la culture des hépatocytes que nous pûmes réaliser la culture des hématozoaires dans l'unité INSERM, dont j'avais la direction.

Il publie de nombreux travaux d'hépatologie, de gastroentérologie, de thérapeutique et occupe, à côté de son activité de clinicien et de chercheur, des responsabilités administratives, en particulier au Comité Consultatif des Universités et au Bureau Consultatif de la Société nationale française de Médecine Interne dont il est un ardent militant.

Il préside le groupe d'étude et de recherche sur les hépatocytes isolés et en culture et, en 1981, il est élu Membre correspondant non résident de notre Compagnie puis, en 1989, Membre titulaire. Il siégeait dans la 1ère Division.

*
* *

Homme de conviction, profondément chrétien, lucide et critique, Michel Bourel était, au sein d'une merveilleuse famille, le patriarche aimé et respecté de ses enfants et de ses nombreux petits-enfants.

Il avait beaucoup travaillé au cours de sa vie et continuait inlassablement à le faire, jusqu'à sa dernière intervention parmi nous à l'occasion de la maladie d'Alzheimer et à propos des co-cultures, l'un de ses thèmes de recherche.

Il y a sept ans, avec Georges David, Claude Sureau, René Mornex, Jean Natali, Charles Pilet, Monique Adolphe et Claude Dreux, il avait présenté un rapport pour une reconnaissance de la biologie interventionnelle, définie comme un temps biologique entre deux temps cliniques celui des prélèvements et celui de la réintroduction dans l'organisme humain. Cette biologie interventionnelle et le domaine de la biologie médicale comportant les actes à visée thérapeutique pratiqués sur des

tissus, des cellules, des organes, des éléments ou des produits prélevés sur un organisme humain et destiné, après transformation ou simple conservation, à être réintroduit dans l'organisme humain.

J'avais eu d'autre part le privilège de travailler avec Michel Bourel dans le cadre du CCMF où il rayonnait, à la fois critique et constructif, résolument ouvert, et dans cette revue malheureusement confidentielle qu'est " Médecine de l'Homme ", il avait dirigé un numéro consacré aux problèmes éthiques posés par la génétique en 1999. J'ai relu récemment le dialogue entre Claude Sureau et Michel Bourel à propos du diagnostic prénatal et pré-implantatoire.

*
* *

Profondément affectés par sa disparition, nous sommes allés samedi matin, deux jours après son décès, en l'Église Notre-Dame en Saint-Mélaine, vous représenter, notre Secrétaire perpétuel, Jacques-Louis Binet, Georges David, Daniel Couturier et moi-même ; nous y avons retrouvé nos collègues rennais : Yves Logeais, Jean-Yves Le Gall, et notre correspondant, Yves Deugnier pour prendre part à une cérémonie forte et sobre.

À son épouse, à ses enfants, à tous ses petits-enfants et à tous ses proches, l'Académie à laquelle il était tant attaché, exprime sa profonde compassion, le regard tourné résolument, comme l'aurait souhaité Michel Bourel, vers l'Espérance.

# 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 quatre 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.

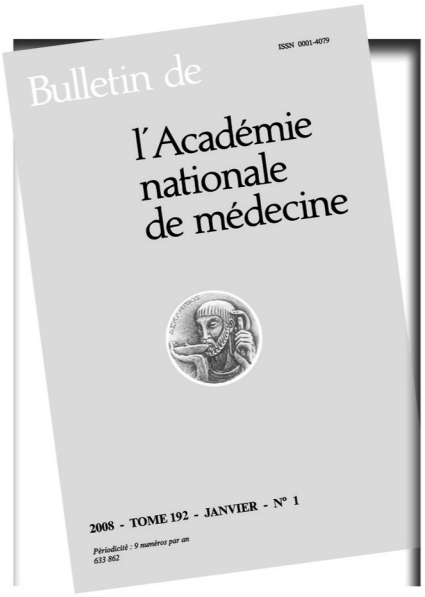
La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

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 paiement** :

- Optez pour un paiement en **4 fois sans frais** sur une année
- **Abonnez-vous en ligne** sur www.masson.fr/revues*

*Offre valable uniquement pour les particuliers.

## Bulletin de l'Académie nationale de médecine

## 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

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de médecine.**

| **Tarifs** | **Abonnement 2008 / 1 an - 9 n°** | | |
|---|---|---|---|
| | **Particulier*** | **Institution** | **Interne, CCA** |
| France TTC | ❑ 159 € | ❑ 248 € | ❑ 76 € |
| UE TTC** | ❑ 162,34 € | ❑ 261,38 € | ❑ 77,60 € |
| Suisse HT | ❑ 159 € | ❑ 256 € | - |
| Reste du monde HT | ❑ 159 € | ❑ 270 € | ❑ 76 € |

M08A015A

### 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 : .....

.....

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.

ELSEVIER MASSON

### 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 .....€

**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)

*A échéance, mon abonnement se renouvellera tacitement pour une durée indéterminée.*
*Je pourrai y mettre fin à tout moment par simple courrier recommandé adressé à Elsevier Masson.*
*Je serai prévenu de toute augmentation avec un préavis de deux mois.*

*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).

© 2008, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 3e trimestre 2008 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD