Tome 193 — Février — N° 2 2009

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

Conférence invitée

271 L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives
Autism : current issues, history and future perspectives
Catherine Barthélémy, présentation par Jean Cambier

Communications

287 Autisme et imagerie cérébrale
Autism and brain imaging
Francis Brunelle, Nathalie Boddaert, Monica Zilbovicius

299 Autisme, la piste génétique se confirme
Autism : more evidence of a genetic cause
Thomas Bourgeron, Marion Leboyer, Richard Delorme

307 Pour une approche intégrative de l'autisme infantile : le lobe temporal supérieur entre neurosciences et psychanalyse
Towards an integrated approach to infantile autism : the superior temporale lobe between neurosciences and psychoanalysis
Bernard Golse, Laurence Robel

315 Conclusion : l'autisme, quarante ans d'expérience
Gilbert Lelord

317 La transplantation d'organes chez le sujet âgé
Organ transplantation in old age
Bernard Charpentier

327 Les hormones thyroïdiennes, action sur le myocarde
Thyroid hormones and their action on the myocardium
Dennis V. Cokkinos, Constantinos Pantos

339 Fonction des polynucléaires éosinophiles : de l'immunité anti-parasitaire aux potentialités anti-tumorales
Functions of eosinophil granulocytes : from anti-parasite immunity to anti-tumoral potential
Monique Capron, Fanny Legrand

351 Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude cas-contrôle
Drugs as risk factors of food anophylaxis in adults : a case-control study
Denise-AnneMoneret-Vautrin, Clothilde Latarche

Rapports

365 09-01 Biologie du vieillissement
The biology of aging
Jean-Yves Le Gall, Raymond Ardaillou

405 09-02 La démographie médicale. Prévoir et maîtriser son évolution. Assurer une meilleure répartition de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire national
Predicting and controlling trends for rational nationwide distribution of healthcare services
Pierre Ambroise-Thomas

415 09-03 Sport et santé
Sport and health
Pierre Pène, Yvan Touitou

431 09-04 Alimentation du nouveau-né et du nourrisson
Infant nutrition
Bernard Salle

Communiqué

447 Recommandations de l'Académie nationale de médecine sur l'évolution des CHU
Daniel Loisance, Patrice Queneau, René Mornex (au nom de la Commission XV — Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire)

Informations

455 Prévention de la dépendance : le défi de longévité
Preventing dependency : the longevity challenge
Françoise Forette

473 Compte rendu de l'activité du Comité Consultatif National d'Ethique de janvier 2008 à février 2009
Activity report of the French National Ethical Consultative Committee
Claude Sureau

481 Le Comité de suivi : son rôle et ses objectifs
Claude Dreux

Chronique historique

485 En 1927-1928, la dengue s'abattait sur la Grèce : les enseignements d'une épidémie
Lessons from the Greek dengue epidemic of 1927-1928
Claude Chastel

Présentation d'ouvrages

495 Philippon Jacques, Poirier Jacques. — *Joseph Babinski, a biography*, 1 volume, 453 p., Oxford University Press, 2009
Présenté par Jean Cambier

496 Picard Jean-Daniel (sous la direction de). — *Les prix Nobel de pensée française*. Préface de Jacqueline de Romilly, 2008, 573 p.
Présenté par Jean Natali

Vie de l'Académie

499 Conférence : Place de la réflexion philosophique dans la décision médicale
Pierre Le Coz

511 Compte rendu de la Remise des Prix Nobel, le 10 décembre 2008 à Stockholm
Pierre Tiollais

515 Actes

Recommandations aux auteurs

524 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

525 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 271-285, séance du 10 février 2009

Conférence invitée

Présentation par Jean CAMBIER *

L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives

Mots-clés : Trouble Autistique/diagnostic. Neurophysiologie. Thérapeutique

Autism : current issues, history and future perspectives

Key-words (Index medicus) : Autistic disorder/diagnosis. Neurophysiology. Therapeutics.

Catherine BARTHÉLÉMY **

Responsable du Centre de Pédopsychiatrie de Tours, Catherine Barthelemy a succédé à notre confrère Gilbert Leford. Le livre consacré à l'autisme de l'enfant qu'ils ont publié ensemble en 1995 est préfacé par Didier-Jacques Duché. C'est dire que Madame Barthelemy est bienvenue parmi nous.

Reconnaître, il y a près de quinze ans que l'autisme, je cite : « répond à un trouble du développement des structures nerveuses qui participent au filtrage et à la modulation sensorielle dans le temps et dans l'espace » était méritoire en un temps où le mythe de la forteresse vide n'avait pas dénoué son emprise.

La conception de l'autisme comme un trouble du développement, fondée initialement sur des données électro-physiologiques a sous-tendu un courant de recherches dont nous apprécions aujourd'hui les résultats.

En accord avec Pierre Debray, Michel Dugas, Didier Duché, ce mouvement déchargeait la mère de la culpabilité dont certains l'avait chargée.

Il avait surtout le mérite de déboucher sur une thérapeutique d'échange et de développement fondée sur l'expérience pratique qui sous-tend désormais l'effort de tous ceux qui se consacrent à ces enfants et à leur famille.

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Centre de Pédopsychiatrie, INSERM UMR 930, CHRU Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, F-37044 Tours Cedex 9

Tirés à part : Professeur Catherine Barthélémy, même adresse

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 271-285, séance du 10 février 2009

RÉSUMÉ

L'autisme touche une centaine de milliers de personnes en France. D'abord décrit comme une forme précoce de psychose schizophrénique, ce syndrome est maintenant inscrit au chapitre des troubles globaux du neurodéveloppement d'origine biologique affectant, dès le début de la vie, la communication sociale et l'adaptation à l'environnement. Les progrès accomplis dans la compréhension de ses aspects cliniques, neurofonctionnels et génétiques modifient peu à peu les conceptions et les pratiques de diagnostic, d'explorations et de soins. Les enjeux pour la prise en charge de ce handicap complexe qui dure toute la vie sont majeurs.

SUMMARY

Autism affects one hundred thousand individuals in France. This syndrome was first described as the earliest form of schizophrenic psychosis. It is now considered to be a biologically based pervasive neurodevelopmental, disorder affecting, from the first days of life, social communication and adjustment to the environment. Advances in the understanding of its clinical neurofunctional and genetic aspects have progressively modified conceptions and practices for diagnosis, exploration and therapeutics. This live-long complex handicap presents major challenges.

INTRODUCTION

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental très précoce, global et fréquent qui touche en France cent mille personnes. Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique. Décrit pour la première fois par Kanner en 1943 [1], ce syndrome particulier, affectant la communication sociale et l'adaptation, a longtemps été considéré comme rare et la conséquence d'attitudes maternelles pathogènes. L'hypothèse d'un désordre de nature neurobiologique altérant dès la vie fœtale le développement du cerveau dit « social », s'est progressivement imposée. En France, ces conceptions ont été tardivement intégrées aux pratiques pédopsychiatriques, cliniques, de recherche et de soins. Toutefois, quelques équipes, notamment celle de Tours, ont participé, dès le début, aux travaux neuroscientifiques internationaux pour le diagnostic précoce, les explorations neurophysiologiques et la thérapeutique. Ces dix dernières années, sous l'impulsion des associations de familles, en lien avec quelques groupes de professionnels, un plan national a été mis en œuvre par le gouvernement pour l'autisme. Des textes de loi sont parus, les Centres de Ressources pour l'Autisme ont été créés et la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en juin 2005 les Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme [2]. Les travaux sur les recommandations pour la prise en charge éducative et thérapeutique sont en cours.

Le retard que nous avons pris dans ce domaine crucial de la médecine de l'enfance va-t-il se combler ? C'est dans ce contexte, encore polémique, que nous avons relevé certains points clefs de l'actualité, de l'évolution des idées et des perspectives.

SÉMIOLOGIE, ACTUALITÉ NOSOGRAPHIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIE

L'autisme est considéré par la communauté médicale et scientifique internationale comme un trouble du neurodéveloppement qui altère, dès le plus jeune âge de l'enfant, l'ensemble de ses capacités d'interaction avec l'environnement et ses moyens de communication. Ceci conduit rapidement à une forme particulièrement déroutante de dysfonctionnement comportemental et social avec handicap tout au long de la vie.

Des premiers signes à la triade des critères de diagnostic

Le bébé avec autisme semble insensible à la voix de sa mère, il n'échange pas le regard avec elle. Son visage ne laisse apparaître que peu d'émotion. Il présente des anomalies du tonus, de la posture : tantôt « poupée de chiffon », tantôt trop tendu, il s'ajuste mal dans les bras de sa mère. Les caresses semblent le faire souffrir. Il ne tendra pas les bras vers l'adulte pour être pris hors du berceau [3].

À trois ans, le tableau d'autisme est confirmé. Le syndrome est alors défini par des troubles majeurs dans trois secteurs du comportement :

— *la socialisation* : l'enfant avec autisme semble solitaire dans son monde. Il joue seul, on pourrait penser qu'il est sourd. Il réagit avec les personnes comme si elles étaient des objets. Son contact oculaire est particulier. Sa mimique est pauvre. Le partage émotionnel lui est difficile.
— *la communication* : il ne parle pas, ou, si son langage existe, il ne s'inscrit pas dans un échange d'informations, un dialogue avec autrui.
— *l'adaptation* : l'enfant avec autisme est attaché à « l'immuabilité dans son environnement ». Le moindre changement, les événements imprévisibles peuvent provoquer chez lui angoisse et agressivité. Le répertoire de ses activités est réduit, répétitif. Lorsqu'il est seul ou avec les autres, l'enfant est animé de mouvements stéréotypés, battements, rotations ou balancements d'une partie ou de l'ensemble du corps.

Ces altérations qualitatives du comportement constituent la base des critères pour le diagnostic dans les classifications internationales de référence DSM IV-TR [4] et CIM10 [5], cette dernière étant obligatoirement appliquée en France selon les Recommandations nationales de l'HAS [2]. L'autisme est, dans ces manuels, décrit au chapitre des « troubles envahissants du développement (traduction de l'anglais « pervasive developmental disorders ») dont il constitue la forme la plus typique. Le diagnostic de l'autisme est clinique. Il n'existe aucun marqueur biologique de diagnostic validé à ce jour et la cause de ce syndrome demeure inconnue.

Une nouvelle entité nosographique : « le spectre de l'autisme »

Au sein d'une population d'enfants répondant au diagnostic d'autisme, il existe des types et profils cliniques différents. Ceci est lié notamment aux variations de sévérité

des troubles dans les différents sous-groupes de critères ainsi qu'à l'existence d'évolutions cliniques précoces particulières. Dans le syndrome d'Asperger par exemple, il n'existe pas de retard de langage. Le trouble désintégratif de l'enfance survient plus tardivement, autour de l'âge de trois ans et même après. Le syndrome de Rett survient aussi après une période de développement normal et constitue une entité clinique à part liée à la mutation du gène MeCP2.

L. Wing *et coll.* ont parlé dès 1988 [6] du continuum caractéristique de l'autisme ; cette notion a évolué vers le concept « spectre de l'autisme ».

La diversité de l'expression symptomatique peut être évaluée grâce à divers instruments disponibles en France, notamment l'ADI (Autism Diagnostic Interview) [7] et la CARS (Childhood Autism Rating Scale) [8]. Lors de la validation de l'échelle d'Evaluation des Comportements Autistiques (ECA-R) par Barthélémy *et coll.* [9, 10], l'équipe de Tours a mis en évidence différents sous-groupes homogènes d'enfants au sein d'une population d'enfants avec autisme.

Épidémiologie : y-a-t-il épidémie d'autisme ?

Certains ont évoqué récemment une « épidémie » d'autisme. En effet, les chiffres de prévalence sont passés de 1 à 4 pour 10 000 dans les années 80 à 1 à 4 pour 1 000 dans les années 2000. Cette évolution est tout d'abord liée à l'élargissement du « spectre » de l'autisme. Elle témoigne également d'une meilleure formation des praticiens de première ligne qui identifient des formes même légères d'autisme à tous les âges de la vie.

Cette augmentation n'est en tout cas pas consécutive aux effets des vaccins [11]. L'autisme est plus fréquent chez le garçon : classiquement quatre garçons pour une fille.

Peut-on diagnostiquer l'autisme avant trois ans ?

Les inquiétudes des parents sont souvent exprimées dès la première année de vie de l'enfant ; elles sont les indicateurs d'un risque. De larges études épidémiologiques, anglaises en particulier, l'analyse des films familiaux, amènent à considérer une série de signes d'alerte absolue listés dans le questionnaire CHAT (Check-list for Autism in Toddlers) validé pour le dépistage à dix-huit mois. Ces signes concernent certains pré requis essentiels à la communication, par exemple : la réaction à la voix humaine, le pointage du doigt vers un objet désiré, et le début du langage [12, 13]. Ceci permet de repérer les enfants à risque et de démarrer au plus vite les soins adaptés. Mais par définition, le diagnostic d'autisme ne peut être posé avant l'âge de trois ans.

Facteurs aggravants et pathologies associées

L'association à l'autisme d'anomalies, troubles ou maladies est fréquente [14]. Leur identification ne remet pas en question le diagnostic d'autisme mais elle fournit des indications précieuses pour la prise en charge globale et l'évolution.

Un retard mental de sévérité variable est décrit classiquement dans près de 80 % des cas et environ 50 % des enfants ne développent pas le langage parlé. Ces chiffres évoluent maintenant que des formes plus légères d'autisme sont diagnostiquées. Le retard des acquisitions, qu'il soit léger ou profond, se caractérise par une hétérogénéité avec contraste marqué entre les faibles capacités socio-émotionnelles et des performances cognitives bien meilleures [15]. Cette « dysharmonie » typique de l'autisme déroute souvent éducateurs et enseignants.

Il est aussi très important de rechercher des pathologies neurologiques associées : d'abord l'épilepsie diagnostiquée dans plus d'un tiers des cas chez les enfants avec autisme et retard, les troubles de la coordination motrice, les déficits sensoriels [16].

Si la plupart des enfants ont un autisme dit « non syndromique », c'est-à-dire sans étiologie connue, dans 10 à 20 % des cas, selon les études, une pathologie génétique ou métabolique peut être identifiée. Il en est ainsi, pour les plus fréquentes, du syndrome de l'X fragile, de la sclérose tubéreuse de Bourneville, de la neurofibromatose de type I, de la trisomie 21, du syndrome d'Angelman, de Prader-Willi, de la phénylcétonurie. Grâce aux progrès rapides de la neurogénétique et de la biologie moléculaire, ces pourcentages ne cessent d'augmenter.

Les procédures applicables en France depuis 2005 pour le diagnostic et l'évaluation fonctionnelle comprennent donc des explorations pluridisciplinaires médicales et paramédicales spécialisées sur la base desquelles s'appuie ensuite la stratégie personnalisée d'éducation et de soins adaptés.

ORIGINES DE L'AUTISME, ÉVOLUTION DES HYPOTHÈSES, APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'autisme occupe encore actuellement une position cruciale dans les interrogations et débats sur l'origine de la vie intellectuelle, affective et de la relation interpersonnelle. Il est banal d'évoquer « l'énigme de l'autisme ». Toutefois, les efforts conjugués des cliniciens et neurobiologistes suscitent des hypothèses explicatives neurofonctionnelles de plus en plus consistantes et ouvrent des pistes pour l'identification de déterminants génétiques majeurs.

Premières descriptions : hypothèses psychopathologiques

Dans des sites éloignés du monde, deux éminents praticiens de la neuropsychiatrie, Kanner à Baltimore (1943) [1] et Asperger à Vienne (1944) [17], ont publié et commenté la description d'enfants porteurs de ce qu'ils ont appelé « autisme ». La paternité de l'expression « autisme infantile précoce » revient à L. Kanner qui avait posé d'emblée l'hypothèse d'un désordre biologique inné du contact affectif.

« Ces enfants sont venus au monde avec une incapacité innée à constituer le contact affectif normal et biologiquement prévu avec les autres, tout comme d'autres enfants viennent au monde avec des handicaps physiques ou intellectuels donnés ».

Mais Kanner et Asperger avaient emprunté le terme autisme aux neuropsychiatres d'adulte [18, 19] qui l'utilisaient pour décrire chez les schizophrènes l'évasion de la réalité, le repli sur soi. Ainsi, pendant un demi siècle, l'autisme infantile s'est-il retrouvé, en référence à la schizophrénie, inscrit au chapitre des « psychoses de l'enfant » avec un modèle explicatif psychogénétique suggérant le rôle implicite de la pathogénicité maternelle dans la distorsion relationnelle précoce. L'influence de B. Bettelheim a été majeure au niveau mondial à cette période [20]. Celui-ci évoquait une situation extrême à laquelle l'enfant avec autisme était très précocement confronté du fait de la perception d'affects maternels négatifs le conduisant à se replier pour se protéger.

La responsabilisation des parents dans la pathologie de leur enfant fut non fondée et extrêmement délétère. Elle a pourtant inspiré pendant des décennies la prise en charge pédopsychiatrique psychanalytique de l'autisme principalement basée sur l'analyse de l'inconscient. Ces hypothèses sont hélas, en France en particulier, maintenues en sourdine dans les propos et les pratiques. La dépression maternelle est, selon certains auteurs contemporains, suspectée de contribuer à la défaillance d'organisation du lien affectif [21].

Hypothèses neurobiologiques

Dès les années 1970, les conceptions neurobiologiques ont commencé à contrebalancer fortement les orientations psychodynamiques de recherche et de soins, principalement dans les pays anglo-saxons comme en témoigne l'ouvrage de M. Coleman et C. Gillberg en 1985 [22], mais aussi en France sous l'influence notamment de G. Lelord et son groupe associé d'emblée à D.J. Duché, J. Lejeune, J.P. Müh, L. Pourcelot, et à E. Ornitz, P. Tanguay, dans l'équipe de Los Angeles.

Des modèles neurologiques innovants ont été proposés [23-26] avec des incidences physiopathologiques et thérapeutiques. Les premiers résultats de neuropathologie, de neurochimie et d'imagerie cérébrale, statique et dynamique, ont été diffusés, notamment ceux de Bauman et Kemper et Courchesne [27, 28]. L'hypothèse d'une « insuffisance modulatrice cérébrale » dans l'autisme a été posée par G. Lelord [29], les caractéristiques de l'autisme étant, à partir de ces travaux, considérées comme liées à des anomalies du filtrage et de la modulation sensorielle, émotionnelle et posturo-motrice. Une méthode originale de thérapie psychophysiologique a été simultanément développée par Lelord et Barthélémy [30, 31]

Dans ce contexte, les associations de parents se sont constituées. Elles ont contribué à soutenir et dynamiser ce mouvement de la recherche en France. En 1985, les scientifiques rassemblés à Paris au colloque international co-organisé par l'Inserm, le Cnrs et l'Arapi (Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations) disposaient déjà d'un solide faisceau d'arguments pour considérer l'autisme comme la conséquence d'un dysfonctionnement cérébral probablement ante-natal, différents facteurs biologiques, génétiques surtout, ayant un rôle déterminant dans son apparition [32].

À partir de cette période, de larges études épidémiologiques internationales ont été mises en œuvre. Des cohortes et des banques de données se sont constituées aux Etats-Unis et en Europe. Les progrès technologiques en vidéo du comportement, en biologie moléculaire et en imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis des avancées considérables. Les principaux résultats de ces recherches internationales sont rassemblés dans le rapport du congrès Collège de France — Arapi qui s'est tenu à Paris en 2003 [33].

Dysfonctionnements neuropsycho-physiologiques dans l'autisme — Données actuelles

Ainsi, quelques exemples extraits de publications les plus récentes mettent en évidence des altérations du fonctionnement de systèmes cérébraux impliqués dans le décodage de l'information sensorielle motrice et émotionnelle.

Dans la continuité d'études bien antérieures sur des fonctions neurophysiologiques à la base des interactions sociales [34, 35] certains résultats très récents confirment les liens possibles entre :

— défaut de réciprocité sociale et activation atypique des « neurones miroirs » [36, 37].
— trouble de la communication et anomalie du traitement cortical de l'information auditive [38, 39].
— intolérance au changement et réactivité anormale du cortex cingulaire aux évènements inhabituels [40].

Ces anomalies du fonctionnement de réseaux neuronaux ont une importance majeure dans le trouble de la perception des autres, de leurs intentions, de leurs émotions et de leurs réactions. Les hypothèses « neuronales » de l'autisme rejoignent les modèles proposés par les psychologues décrivant les particularités du fonctionnement intellectuel et relationnel dans ce syndrome. Ainsi, nombre de travaux concernent-ils actuellement la mise en évidence des correlats cérébraux des déficits de l'empathie, de la théorie de l'esprit (Theory of Mind ou ToM) de la fonction exécutive, de la cohérence centrale. Cette double approche réunit les cliniciens non seulement sur des modèles neuropsycho-physiologiques de l'autisme [41] mais aussi sur des propositions éducatives et thérapeutiques.

Applications thérapeutiques

« Sans soutien, sans apprentissage des moyens élémentaires de communication et de compréhension de son environnement, l'enfant autiste va développer des troubles de comportement et un véritable risque d'exclusion et de surhandicap va s'installer » [42].

Il est important d'intervenir le plus tôt possible dans la période de vie avant quatre ans où la plasticité cérébrale est à son maximum.

Le prototype de ces remédiations précoces est la Thérapie d'Echange et de Développement [31]. Les séances de jeu permettent d'exercer, dans un contexte motivant,

les fonctions neurophysiologiques de base : attention, perception, association, intention, imitation. Lors de ces séances, l'étayage constant de l'adulte ajusté au niveau intellectuel et affectif de l'enfant, aide ce dernier à développer progressivement des schèmes d'action et de communication mieux adaptés. Les échanges enfant-adulte se synchronisent et s'inscrivent peu à peu dans de véritables séquences de réciprocité sociale avec plaisir partagé. Ceci constitue un pré-requis indispensable au développement ultérieur de la communication non verbale puis verbale.

PERSPECTIVES

Nous retiendrons quelques thématiques à fort impact pour des progrès dans le domaine du diagnostic, de la compréhension et surtout de la prise en charge.

Stratégies pour un repérage plus précoce et un suivi des trajectoires développementales

Le suivi systématique, dès la naissance, des jeunes frères ou sœurs d'enfants avec autisme, pour lesquels le risque d'autisme est augmenté, permettra non seulement de décrire au plus près les tout premiers signes, mais aussi de déterminer d'éventuelles variantes phénotypiques précoces au sein d'une même famille. En France, la diffusion et l'application des recommandations pour le diagnostic restent une priorité, dans le cadre notamment de l'Association Nationale des Centres de Ressources Autisme : ANCRA. La formation médicale des futurs praticiens de première ligne pour la détection précoce est cruciale.

Les trajectoires particulières du premier développement chez les enfants à risque et l'association de certaines formes d'épilepsie avec troubles du langage sont des domaines d'intérêt pour les recherches physiopathologiques.

Génétique et neurodéveloppement cérébral pathologique

Il ne fait plus de doute que les facteurs génétiques contribuent fortement à la survenue de l'autisme. Les recherches ont débuté sur la base d'arguments cliniques et épidémiologiques et notamment la concordance pour le syndrome plus importante chez les jumeaux homozygotes que chez les dizygotes, et le risque de récurrence plus élevé dans la fratrie d'enfants atteints.

Plus de soixante anomalies chromosomiques ont été identifiées dans des régions candidates sur les chromosomes 2, 7 et 15 en particulier. Ces régions comprennent chacune un grand nombre de gènes intervenant dans le développement et le fonctionnement du système nerveux et impliqués dans différentes pathologies neurodéveloppementales : l'autisme, la schizophrénie, et le retard mental. Du fait de la forte hétérogénéité clinique du syndrome autistique, il est nécessaire de constituer des sous-groupes homogènes de patients à partir de variables phénotypiques cliniques et biologiques comme la taille de la tête, l'existence d'une régression du développement, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les taux plasmatiques de sérotonine.

Certaines caractéristiques électrophysiologiques mesurées à partir des potentiels évoqués corticaux par exemple, s'intégreront certainement dans cette série de marqueurs phénotypiques [16].

La combinaison des approches cliniques, de neuroimagerie et de génétique moléculaire vont permettre d'identifier des périodes critiques du développement cérébral et des fonctionnements neuronaux cibles. L'hypothèse de perturbations de la connectivité avec anomalie des structures et fonctions synaptiques est actuellement avancée.

Nouveaux enjeux pour la prise en charge des handicaps liés à l'autisme

Le Comité Consultatif National d'Éthique a souligné en 2007 [43] la nécessité d'appuyer les pratiques sur un socle de connaissances issues des recherches les plus récentes. Une telle démarche débute seulement, les premiers travaux sur les futures recommandations sont amorcés dans un contexte de grande confusion. « *Chaque adepte d'une thérapie défendant son point de vue de manière passionnelle et idéaliste... ce qui marche pour des familles ne marche pas forcément pour des professionnels et vice versa »* Lenoir, 2003 [44]. Il n'existe que de rares études évaluant scientifiquement les effets de quelques méthodes d'intervention (Expertise Inserm, 2004) [45].

Certes chaque individu avec autisme a son propre profil qui lui-même peut varier au cours de sa trajectoire de vie. Le protocole standard de prise en charge de ce handicap de la communication sociale n'existe pas. Toutefois quelques principes fondamentaux guident les stratégies éducatives, rééducatives, de soins et d'intégration sociale :

— précocité de l'intervention,
— accessibilité des services,
— diversité des méthodes et moyens mis en œuvre.

« *La famille est, dès le départ et tout au long de la vie, un partenaire actif pour une prise en charge pluriprofessionnelle dans un système cohérent, continu et flexible* » [46].

CONCLUSION

L'intérêt suscité par l'autisme est en pleine expansion dans les milieux médicaux, scientifiques et dans les médias. Hélas, il existe un contraste dramatique entre cet engouement croissant et les situations d'exclusion dans lesquelles sont confinés, faute d'une prise en charge adaptée, de très nombreux enfants et adultes avec autisme. Si dans notre pays les systèmes de santé pour le diagnostic précoce sont en place, les stratégies de prise en charge basées sur des données médicales fiables tardent à être définies. Afin que les professionnels et les familles puissent, demain, disposer d'informations validées au plan international, les méthodes éducatives et thérapeutiques devront faire l'objet d'évaluations rigoureuses de leur efficacité dans ce domaine particulier de la pédiatrie et de la pédopsychiatrie. Formation médicale et recherche sont des points clés pour un diagnostic de l'autisme encore plus précoce et pour un accès libre et informé à des prises en charge mieux adaptées.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Kanner L. — Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943, *2,* 217-250.

[2] Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. Fédération française de psychiatrie, Haute Autorité de Santé, juin 2005.

[3] Sauvage D. — Autisme du nourrisson et du jeune enfant. Masson (ed.), Paris,1988, 212 p.

[4] American psychiatric association — DSM-IV-TR *Manuel diagnostique et statistique des Troubles mentaux*, 4e édition, Texte Révisé (Washington DC, 2000). Traduction française par J.-D. Guelfi et *al.*, Masson (ed.), Paris, 2003, 1120 p.

[5] CIM-10/ICD-10 Classification internationale des maladies, 10e révision, chapitre V (F). *Troubles mentaux et troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic.* Organisation mondiale de la santé. Masson (ed.), Paris, 1994, 226 p.

[6] Wing L. — The continuum of autistic characteristics. In : E. Schopler and G.B. Mesibov (Eds), Diagnosis and assessment in autism. Plenum Press (ed.), New York, 1988, pp 91-110.

[7] Rutter M., Lord C., Le Couteur A. — Interview pour le Diagnostic de l'autisme-R, recherche. Inserm (ed.), Paris, 1997.

[8] Schopler E., Reichler R.J., De Vellis R.F., Daly K. — Childhood Autism Rating Scale (CARS). Traduction française B. ROGE. EAP (ed), Paris, 1985.

[9] Barthelemy C., Roux S., Adrien J.L. *et al.* — Validation of the Revised Behavior Summarized Evaluation Scale (BSE-R). *J. Autism Dev. Disord.*, 1997, *27*, 137-151. Traduction française EAP (ed.), Paris, 2003.

[10] Roux S., Malvy J., Bruneau N. *et al.* — Identification of behaviour profiles within a population of autistic children using multivariate statistical methods. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2000, *39*, 346-352.

[11] Fombonne E., Zakarian R., Bennett A. *et al.* — Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada, : prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*, 2006, *118*, 139-150.

[12] Baird G., Charman T., Baron-Cohen S. *et al.* — A screening instrument for autism at 18 months of age : a 6-year follow-up study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry,* 2000, *39(6),* 694-702.

[13] Malvy J., Barthelemy C., Damie D. *et al.* — Behavioral profiles in a population of infants later diagnosed as having autistic disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004, *13 (2),* 115-122.

[14] Hameury L., Roux S., Barthelemy C. *et al.* — Quantified multidimensional assessment of autism and other pervasive developmental disorders. Application for bioclinical research. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 1995*, 4,* 123-135.

[15] Adrien J.L. — Batterie d'évaluation cognitive et socio-émotionnelle (BECS). De Boeck (ed.), Louvain-la-Neuve, 2008, 335 p.

[16] Rapin I., Tuchman R.F. — What is new in autism ? *Current opinion in Neurology*, 2008, *21*, 143-149.

[17] Asperger H. — Die autistiechen Psychopathen im Kindesalter. *Archiv. für psychiatrie und nervenkrankheinten*, 1944, *117,*76-136.

[18] Kraepelin E. — Zur diagnose und prognose der D.P. Heidelberg Versammlung 26-27 novembre 1898, AZP, 1899, *56*, 254-262.

[19] Bleuler E. — Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien. Handuch der Psychiatrie. Franz Deuticke, Leipzig und Wien, 1911.

[20] Bettelheim B. — La forteresse vide. Traduction R. Humery. Gallimard (ed.), Paris, 1976, 507 p.

[21] Ferrari P. — Dépression maternelle et autisme infantile. In : Golse B., Delion P. Autisme : état des lieux et horizons. Erès (ed.), Ramonville Saint-Agne, 2008, 59-64.

[22] Coleman M., Gillberg C. — Biologie des syndromes autistiques. Maloine (ed.), Paris, 1985, 278 p.

[23] Ornitz E.M. — The modulation of sensory input and motor output in autistic children. *J. Autism Dev. Disord.,* 1974, *4,* 197-215.

[24] Damasio A.R., Maurer R.G. — A neurological model for childhood autism. *Arch. Neurol.*, 1978, *35*, 777-786.

[25] Lelord G., Hameury L., Bruneau N. *et al.* — Aspects somatiques de l'autisme infantile. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1985, *169(2),* 281-286.

[26] Bruneau N., Garreau B., Roux S. *et al.* — Convergent evoked potential and cerebral blood flow evidence of left-hemisphere dysfunctioning in autistic children. In : C.H.M. Brunia, A.W.K. Gaillard and A. Kok, (Eds). *Psychophysiological Brain Research*, Tillburg University Press (ed.), *2,* 198-223.

[27] Bauman M., Kemper T.L. — Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 1985, 35, 866-874.

[28] Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A. *et al.* — Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N. Engl. J. Med.*, 1988, *318*, 1349-1354.

[29] Lelord G. — Physiopathologie de l'autisme — Les insuffisances modulatrices cérébrales. *Neuropsychiatrie de l'Enfance*, 1990, *3(1-2),* 43-49.

[30] Lelord G., Barthelemy C., Sauvage D. *et al.* — Thérapeutiques d'échange et de développement dans l'autisme de l'enfant, bases physiologiques. *Bull. Acad. Nat ; Med.,* 1987, *171, 1,* 137-143.

[31] Barthelemy C., Hameury L., Lelord G. — L'autisme de l'enfant, la Thérapie d'Échange et de Développement. Elsevier (ed.), Paris, 1995, 396 p.

[32] Gremy F., Tomkiewicz S., Ferrari P., Lelord G. — Autisme infantile. Colloque Inserm vol. 146, Inserm (ed.), 1987, 357 p.

[33] Berthoz A., Andres C., Barthelemy C. *et al.* — L'autisme. De la recherche à la pratique. Odile Jacob (ed.), Paris, 2005, 482 p.

[34] Lelord G. — Modalités réactionnelles différentes de rythmes moyens et antérieurs autour de 10 c/s. *Rev. Neurol.*, 1957, *96, 6*, 524-526.

[35] Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L. — Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn. Brain Res.*, 1996, *3*, 131-141.

[36] Dapretto M., Davies M.S., Pfeifer J.H. *et al.* — Understanding emotions in others : mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.,* 2006, 9(1), 28-30.

[37] Martineau J., Cochin S., Magne R., Barthelemy C. — Impaired cortical activation in autistic children : Is the mirror neuron system involved ? *Int. J. Psychophysiol.,* 2008, *68(1*), 35-40.

[38] Bruneau N., Bonnet-Brilhaut F., Gomot M. *et al.* — Cortical auditory processing and communication in children with autism : electrophysiological/behavioral relations. *Int. J. Psychophysiol*., 2003, *51(1)* 17-25.

[39] Gervais H., Belin P., Boddaert N. *et al.* — Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.,* 2004, *7(8),* 801-802.

[40] Gomot M., Bernard F.P., Davis M.H. *et al.* — Change detection in children with autism : an auditory event-related fMRI study. *Neuroimage*, 2006, *29(2),* 475-484.

[41] Mottron L. — L'autisme : une autre intelligence. Mardaga (ed.), Sprimont (Belgique), 2004, 236 p.

[42] L'autisme, où en est-on aujourd'hui ? Arapi — Unapei, Unapei (ed.), Montligeon, 2007, 122 p.

[43] Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé — Sur la situation en France des personnes, enfants et adultes, atteintes d'autisme. Avis nº 102, Paris, 2007.

[44] Lenoir P. — Thérapies. In : Lenoir P., Malvy J., Bodier-Réthoré C. — L'autisme et les troubles du développement psychologique. Masson (ed.), Paris, 2007, 197.

[45] Psychothérapie. Trois approches évaluées. Expertise collective. Inserm (ed.), Paris, 2004, 553 p.

[46] Barthelemy C. — Services et intervention médicale. In : Rogé B., Barthélémy C., Magerotte G. Améliorer la qualité de vie des personnes autistes. Dunod (ed.), Paris, 2008, 125-126.

Ouvrages de parution très récente non référencés dans le texte :

[47] Hochmann J. — Histoire de l'autisme. Odile Jacob (ed), Paris, 2009, 527 p.

[48] Roge B. — Autisme, comprendre et agir. Santé, éducation, insertion. Dunod (ed.), 2e édition, Paris, 2008, 227 p.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

L'autisme est donc un syndrome multifactoriel qui relève d'une atteinte des aires cérébrales associatives multimodales et impliquant les synapses. Qu'en est-il de la persistance de la plasticité neuronale et synaptique ?

Face à ce syndrome multifactoriel, les thérapeutes posent l'hypothèse que grâce au diagnostic précoce, les interventions commenceront tôt dans la vie de l'enfant à une période du développement où la plasticité des systèmes neuronaux est à son maximum. Ainsi, dans les thérapies du jeune enfant dont la Thérapie d'Echange et de Développement (TED) est le prototype, les séances de jeu thérapeutique visent à exercer les fonctions cérébrales de la communication sociale. L'acquisition d'habiletés relationnelles chez les enfants de moins de cinq ans suivis en TED est rapide, en quelques mois : ceci est en faveur d'un gain fonctionnel probablement lié à une « activation » ou « organisation » des systèmes neuronaux du « cerveau social ». Qu'en est-il si l'intervention est plus tardive ? Nous savons maintenant que si la plasticité cérébrale est maximale dans les quatre premières années, elle dure tout au long de la vie. Il existe donc même chez l'adulte avec autisme des ressources neuronales pour le développement des acquisitions intellectuelles sociales et du langage.

M.Roger NORDMANN

Vous avez développé le rôle de facteurs génétiques dans l'autisme ainsi que les progrès récents dans ce domaine. Ne convient-il pas de considérer également la part que pourrait

jouer une anoxie périnatale lors d'un accouchement difficile en tant que facteur contributif ? D'autre part dispose-t-on de moyens échographiques ou autres permettant d'envisager au cours de la grossesse la probabilité d'un enfant atteint d'autisme ?

L'anoxie périnatale est, en effet, l'un des facteurs médicaux considérés comme susceptibles de contribuer à l'apparition de l'autisme. Les études épidémiologiques révèlent des pourcentages légèrement plus élevés de grandes prématurités ou d'évènements pathologiques dans la période périnatale. On considère que des facteurs exogènes et endogènes se combinent : l'hypoxie peut ainsi altérer le fonctionnement de zones sensibles dans un « cerveau social » génétiquement vulnérable à l'autisme. Certains arguments récents en faveur d'un trouble anténatal du développement cérébral proviennent de l'étude systématique des échographies, réalisées en France aux trois trimestres de grossesse : les courbes de croissance cérébrale sont différentes au troisième trimestre et juste après la naissance chez les enfants avec autisme. Les différentes données morphométriques fœtales et néonatales permettront d'identifier des périodes critiques et des mécanismes de dysmaturation cérébrale.

M. Jean-François ALLILAIRE

L'approche dimensionnelle qui s'impose de plus en plus en psychiatrie de l'autiste, comme en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, semble déboucher sur la description de véritables phénotypes cliniques (purs, associés, déficients, haut-niveau). Ces sous-types permettent-ils des constatations avec des traits endophénotypiques d'une part, et d'autre part si cela permet de dégager des modalités de prise en charge plus efficiente sur chacun des différents sous-types ?

Au-delà de l'approche catégorielle, la sémiologie dimensionnelle de l'autisme permet de décrire des profils très pertinents pour la mise en place du projet de soins en particulier pour l'aide pharmacologique si nécessaire. Il en est ainsi par exemple des symptômes de la dimension « comportements restrictifs et répétitifs » qui peuvent dans certains cas être similaires à des troubles obsessionnels et compulsifs et réagir favorablement aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Dans les études familiales, l'identification de traits autistiques chez des apparentés et la recherche des correspondances phénotype-génotype sont très facilitées par cette clinique dimensionnelle. C'est ainsi qu'au sein d'une même famille, peuvent coexister une personne avec autisme typique et d'autres personnes porteuses par exemple de phobie sociale, de dysphasie, de trouble obsessionnel, de retard mental sans trouble de la communication.

M. Bernard LECHEVALIER

Vous avez commencé votre intéressant exposé par la présentation de huit formes cliniques de l'autisme montrant la variété symptomatique de la maladie qui garde encore beaucoup d'inconnues : par exemple les calculateurs prodiges, l'attrait de nombreux autistes pour la musique, mais comment expliquer que (d'après l'abstract que nous avons reçu) seuls vingt et un cas sur soixante dix-sept d'autisme étudiés présentaient les anomalies caractéristiques en IRM et en TEP ? Qu'en est-il des autres cas ? Avez-vous pu tenter d'établir des corrélations anatomo-cliniques ; l'autisme serait-il un syndrome ayant en commun une pathologie de la synthèse perceptive nécessaire à la perception de l'espace et des objets de relation, qui pourrait être rapprochée d'une simultagnosie, ce syndrome pouvant correspondre à plusieurs localisations : temporales supérieures, cérébelleuses, hippocampiques, amygdaliennes ?

Certaines personnes avec autisme ont des capacités exceptionnelles, considérées comme l'expression de « surfonctionnements » neurosensoriels ou mnésiques. Nous avons, par exemple, grâce à l'imagerie fonctionnelle, pu mettre en relation des activations cérébrales particulières chez un adulte autiste calculateur de calendriers. Les données cliniques et d'imagerie dans les troubles perceptifs (hyperfonctionnement, hypofonctionnement) sont en faveur d'anomalies de la modulation et de l'intégration sensorielle. G. Lelord disait dès 1980 « l'enfant autiste ne voit pas quand il écoute, n'entend pas quand il regarde ». Ces phénomènes très évidents dans les modalités auditives et visuelles sont relatés par les personnes avec autisme dans les autres modalités sensorielles. Ces observations évoquent des troubles de synthèse à rapprocher de manière très intéressante de la simultagnosie, telle que vous la rappelez, décrite par Bianca Lechevalier (1998).

M. Jacques BATTIN

J'ai observé un garçon de dix ans qui n'avait jamais parlé. A l'occasion d'une crise d'asthme traitée par la théophylline, il s'est mis a parler pour la première fois, de façon déconcertante comme si une inhibition était levée sous l'effet de la théophylline. Qu'en pensez-vous ?

Il n'est pas rare d'observer que des enfants ou adultes autistes s'expriment pour la première fois et avec un langage très correct et compréhensible dans des conditions physiques ou psychologiques que l'on peut considérer comme extrêmes : forte fièvre, malaise intense, grande peur. Généralement, cette émergence du langage est épisodique, comme s'il s'agissait d'une levée d'inhibition qui libère la capacité jusque-là non exprimée d'utiliser le langage verbal. Il est exceptionnel que le langage apparaisse et se maintienne définitivement dans des circonstances aussi brutales, suggérant une récupération en « tout ou rien » d'un état de mutisme. Les substances pharmacologiques telles que la théophylline peuvent contribuer à faciliter cette désinhibition. Je pense aussi à la pyridoxine dont nous avons observé les effets bénéfiques mais dans la plupart des cas d'autisme typique, le retard de langage observé s'inscrit dans un tableau de retard des acquisitions, et les progrès ne se font que pas à pas dans les différents domaines grâce aux rééducations spécifiques.

M. Géraud LASFARGUES

L'hyperstimulation des enfants autistes donne-t-elle des résultats encourageants ?

Les enfants avec autisme, comme les enfants ordinaires, ont droit à la « stimulation ». « Ne pas laisser croupir les enfants autistes abandonnés dans des salles » nous disait G. Lelord. Mais, selon les principes de base de la neurophysiologie du développement et des apprentissages, l'expression de la curiosité naturelle de l'enfant, ses acquisitions « libres », sont facilitées par un contexte respectant le rythme de l'enfant, tenant compte de sa motivation et de sa fatigabilité. En résumé, il est important d'éviter la surcharge et de réaliser des conditions de « tranquillité, disponibilité, réciprocité » pour un fonctionnement neuronal et une plasticité efficaces.

M. Claude-Henri CHOUARD

Quelle est la batterie de tests auditifs, visuels, voire tactiles que vous réalisez pour être sûr que ce n'est pas une carence de l'organe(s) sensoriel(s) qui est responsable de l'autisme ? Le diagnostic de l'autisme est-il actuellement porté sur un syndrome clinique incluant ou non

une ou plusieurs atteintes sensorielles ou doit-il aussi être associé aux atteintes génétiques exposées aujourd'hui ? Appareillez-vous le plus précocement possible les enfants sourds autistiques ? (Un enfant sourd profond mérite aujourd'hui d'être implanté avant un an pour que soit assuré le développement du langage).

Un bilan auditif et visuel systématique, effectué par des équipes spécialisées, est maintenant, selon les recommandations nationales, obligatoire à l'étape du diagnostic chez le jeune enfant, mais aussi à tous les âges de la vie. En effet, le syndrome « autistique » peut résulter d'une surdité, le traitement de celle-ci améliorant quelquefois de manière spectaculaire le comportement de l'enfant, surtout s'il s'agit d'un très jeune enfant. Dans les cas les plus nombreux, la situation est celle d'une « comorbidité » autisme-surdité par exemple qui peut passer inaperçue. Dans ces conditions, la stratégie thérapeutique est définie à partir de consultations pluridisciplinaires à systématiser pour prendre en compte le plurihandicap de l'enfant et les bénéfices attendus d'un appareillage ou d'un implant par exemple. Les observations dans le domaine de l'audition et du langage, et de leur relation avec l'autisme, ont suscité de nombreuses recherches en cours, dans l'équipe de Tours en particulier. Ces pratiques et recherches en progrès restent à développer dans les autres secteurs du fonctionnement neurosensoriel : vision, toucher, odorat.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 287-298, séance du 10 février 2009

COMMUNICATION

Autisme et imagerie cérébrale

MOTS-CLÉS : TROUBLE AUTISTIQUE. TECHNIQUE D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE. TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITRONS

Autism and brain imaging

KEY-WORDS (Index medicus) : AUTISTIC DISORDER. METIC RESONANCE IMAGING. POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY

Francis BRUNELLE *, Nathalie BODDAERT, Monica ZILBOVICIUS

RÉSUMÉ

La compréhension des anomalies cérébrales présentes chez les patients autistes a considérablement évolué depuis l'apparition de l'IRM et de l'imagerie fonctionnelle en tomographie par émission de positron (TEP). En effet ces images permettent une analyse anatomique fine et surtout un traitement statistique des images obtenues. Ces méthodes permettent une comparaison entre les enfants autistes et des groupes contrôles. L'analyse visuelle des images IRM cérébrales de soixante dix-sept enfants autistes montrent la présence d'anomalies essentiellement localisées au niveau du lobe temporal. Les analyses statistiques montrent une diminution de la substance grise au niveau du sillon temporal supérieur chez vingt et un enfants autistes. Les études fonctionnelles en TEP montrent une diminution du débit sanguin cérébral au repos dans les mêmes régions chez vingt et un enfants autistes. Les études d'activation cérébrales montrent l'absence d'activation du sillon temporal supérieur lors de la présentation de sons complexes par rapport à un groupe normal. Toutes les études convergent pour établir l'existence d'anomalies anatomiques et fonctionnelles dans une région spécialisée du lobe temporal, le sillon temporal supérieur. Cette région est impliquée dans l'organisation des stimuli nécessaires à la vie sociale. Les anomalies retrouvées pourraient en partie expliquer les profondes anomalies du comportement social chez les enfants autistes.

SUMMARY

Our knowledge of brain defects in autistic patients has considerably improved since the advent of MRI and PET. These imaging methods provide a precise anatomical picture of the brain and, above all, permit statistical comparisons. Visual inspection of brain MR images obtained in 77 children with autism revealed anomalies in the temporal lobe.

* Radiologie pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15

Tirés à part : Professeur Francis BRUNELLE, même adresse
Article reçu le 14 janvier 2009, accepté le 2 février 2009

Statistical analysis showed a loss of grey matter in the superior temporal sulcus of 21 children with autism. PET functional studies show reduced blood flow in the same region. No activation was seen in the superior temporal sulcus during presentation of complex sounds, contrary to normal children. All these studies are consistent with structural and functional anomalies of the superior temporal sulcus, a brain region involved in the treatment of the complex sensory inputs necessary for normal social interactions. These anomalies may at least partly explain the behavioural difficulties of children with autism.

INTRODUCTION

Cette communication traitera essentiellement de l'apport de l'imagerie cérébrale dans l'autisme, les autres aspects étant traités par d'autres intervenants. Décrit par Leo Kanner en 1943, l'autisme est défini par l'apparition précoce avant l'age de trois ans d'une triade symptomatique caractérisée par un déficit des interactions sociales, des troubles de la communication verbale et non verbale et par des stéréotypies comportementales [1].

L'autisme est défini comme un trouble envahissant du développement (TED) selon la classification internationale des maladies psychiatriques le DSM IV qui regroupe également plusieurs autres troubles du développement tels que le syndrome d'Asperger, les TED non spécifiques, le syndrome de Rett et les désordres désintégratifs de l'enfance. Il est important de noter à ce stade que certains des termes utilisés n'ont pas d'équivalent en français et sont des anglicismes comme l'expression « troubles envahissants » et « désordres désintégratifs ». Initialement compris comme une forme précoce de schizophrénie, les troubles autistiques sont aujourd'hui isolés comme un cadre nosologique autonome.

La caractéristique principale et constante de l'autisme est la perturbation des interactions sociales, de la communication tant verbale que non verbale ; une réduction des comportements d'imitation, une participation réduite ou absente aux jeux de groupe. Dans 75 % des cas on note un retard mental, 40 % des enfants ont un QI< 50. Dans environ 50 % des cas, le langage est absent.

Les perturbations de la perception auditive font souvent évoquer une surdité, alors que les voies auditives sont normales, mais il semble que l'intégration plus complexe des sons ne se fasse pas correctement.

Les sujets atteints d'autisme présentent une perturbation de la communication interindividuelle et ne peuvent pas se « projeter » dans les pensées de l'autre. Cette incapacité des sujets autistes à utiliser ce mode de communication les rend incapables de mettre en place des éléments d'une socialisation normale. L'ensemble des ces traits comportementaux a été regroupé sous le terme générique de « théorie de l'esprit ».

Les autres syndromes autistiques regroupent :

- Le syndrome d'Asperger qui est un trouble envahissant du développement proche de l'autisme avec un développement normal du langage. Il ne présente pas de retard de langage. Il partage avec l'autisme le déficit d'interaction sociale décrit.

- Les troubles envahissants du développement non spécifique (TED NOS), formes atypiques incomplètes du syndrome autistique.
- Le syndrome de Rett. Ce syndrome d'origine génétique identifié est source de handicap psychomoteur sévère et touche une fille sur dix mille.
- Le trouble « désintégratif » de l'enfance dont la définition reste encore imprécise est caractérisé par l'apparition rapide vers quatre ans d'un syndrome autistique secondaire.

DIAGNOSTIC

L'American Psychiatric Association (APA, 1994) [2] définit au sein du Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV) les critères nécessaires pour porter le diagnostic d'autisme. Cette triade diagnostique doit être présente pour porter le diagnostic d'autisme

- Trouble sévère des interactions sociales
- Trouble de la communication verbale et non verbale
- Restriction marquée du champ des activités et des intérêts (stéréotypie, préoccupations persistantes, ...)

Ces troubles apparaissent précocement avant l'âge de trois ans.
Ces trois signes cardinaux sont déclinés en seize items selon le DSMIV, le diagnostic d'autisme nécessite la présence de huit des seize items.

Plusieurs outils ont été élaborés pour aider au diagnostic d'autisme : L'Autism Diagnostic Interview (ADI) (Lord et *al.*, 1994) [3], le childhood autism rating scale (CARS), l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). Des outils de dépistage sont utilises comme le Checklist For Autism In Todlers (CHAT).

Notre équipe utilise un outil diagnostic standardisé reconnu sur le plan international, l'ADI. Il est important ici de souligner la nécessité d'utiliser un outil diagnostic identique pour tous les enfants afin d'éviter une hétérogénéité clinique dans un syndrome probablement lui-même hétérogène. Le docteur Nadia Chabane pédopsychiatre spécialisé dans l'autisme est responsable de l'inclusion des patients.

PRÉVALENCE

Selon l'OMS, il y aurait 0,8 sujets autistes pour 1 000 naissances. En France, cette maladie affecte 300 000 sujets tous âges confondus. Une nette prédominance masculine est à noter (4,2/1). L'association à une épilepsie est fréquente (20 à 30 %).

Des publications plus récentes font état d'une prévalence supérieure pour les ASD (autisme spectrum disorders) [4].

Des études de plus en plus nombreuses font état d'anomalies génétiques associées à l'autisme. L'incidence de l'autisme dans la fratrie d'un autiste est de 50 à 75 fois plus

élevée que dans la population générale. Une anomalie chromosomique est retrouvée dans environ 15 % des cas.

Il s'agit entre autres d'anomalies du chromosome 15 (duplication), 22 (délétion q13) ou du chromosome 2.

Il n'existe pas aujourd'hui de données précises concernant la prévalence d'anomalies géniques.

A coté de ces anomalies génétiques, on décrit des formes syndromiques :

Le syndrome d'Angelman, le Prader-Willi, l'X fragile, la sclérose tubéreuse de Bourneville, la Neurofibromatose de type 1, le syndrome de Rett [5].

Certaines maladies métaboliques peuvent présenter un tableau clinique d'autisme, dont les déficits en créatine [6], et des anomalies des neurotransmetteurs dont la succinyl-semialdehyde-déshydrogénase (SSDH), notamment.

HYPOTHÈSES COGNITIVES

La théorie de l'esprit

La « théorie de l'esprit » est défini par la capacité de chaque individu de se projeter dans la pensée de « l'autre » (interlocuteur).Cette théorie part de l'hypothèse selon laquelle les états mentaux (ce que pense ou ressent une personne) ne sont pas observables directement mais qu'il doivent d'abord être déduits grâce au langage verbal et non verbal. Cette déduction nécessite un mécanisme cognitif complexe. La capacité à imputer les états mentaux telles que les intentions, les souhaits, les conceptions, les connaissances etc. à sa propre personne et à autrui est appelé « théorie de l'esprit ». Cette capacité est perturbée chez les personnes avec autisme. [7].

La déficience des enfants autistes à utiliser cette fonction cognitive expliquerait pour une part les troubles relationnels inter sociaux.

Théorie sur les anomalies de perception

Elle est basée sur les témoignages d'autistes de « haut niveau » (dont le QI est normal) qui racontent qu'il leur est impossible de « filtrer », de hiérarchiser et de mettre en cohérence la somme des informations sensorielles venant de l'extérieur.

Théorie de la cohérence centrale

La cohérence centrale est la fonction qui permet au cerveau de synthétiser les informations qu'il reçoit, d'appréhender instantanément une situation globale, d'être capable, par exemple, de situer un détail dans son contexte et donc de donner un sens à une situation. La théorie de la cohérence centrale se réfère à un déficit de cette synthèse globale. Les sujets qui présentent ce déficit possèdent une compréhension non pas globale mais détails par détails.

HISTORIQUE DE L'IMAGERIE

Imagerie anatomique

Au cours des années 70/80, l'imagerie n'avait à sa disposition pour explorer le cerveau que le scanner X. Dés son apparition en 1987, l'IRM a montré sa supériorité. En effet cette technique non invasive permet une excellente visualisation des structures anatomiques, une bonne différentiation entre LCR, substance blanche et substance grise. Elle permet de montrer ces structures anatomiques en 3 dimensions. De plus un traitement statistique est possible en raison de la nature numérique de ces images.

Imagerie fonctionnelle

Ces méthodes permettent d'analyser le fonctionnement du cerveau.

La tomographie par émission de positon (TEP)

Cette technique permet en utilisant une caméra de médecine nucléaire de mesurer l'activité d'un radio-isotope injecté par voie veineuse. Les images tomographiques obtenues permettent de mesurer la perfusion cérébrale région par région. La fonction analysée dépend du choix du radio isotope. Le plus utilisé est le Fluro-Déoxy-Glucose (FDG) qui analyse la consommation énergétique régionale.

L'utilisation de l'eau marquée à l'oxygène H_2O^{15} permet de mesurer la perfusion cérébrale régionale (débit sanguin cérébral).

Ces techniques peuvent être réalisées au repos ou au cours de tâches motrices, sensorielles ou cognitives, permettant d'analyser les régions cérébrales activées lors de ces tâches. On parle alors d'études d'activation.

IRM fonctionnelle (IRMf)

L'activité cérébrale s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin régional. L'IRM permet de réaliser des images de cette augmentation de débit associée à une tâche motrice, sensorielle ou cognitive. Des cartes d'activation sont ainsi réalisées. Un traitement statistique voxel par voxel est réalisé en comparant des données à des groupes témoins explorés dans les mêmes conditions.

MÉTHODES D'ANALYSE D'IMAGES

Analyse visuelle

L'analyse classique des images selon la méthode radiologique clinique.

Analyse volumique

L'évaluation du volume de certaines régions anatomiques par contourage (segmentation) manuel.

Analyse statistique

L'évaluation du volume de certaines régions anatomiques par contourage (segmentation) manuel a été rapidement remplacée par des méthodes de segmentation automatique des structures anatomiques (Voxel Based Morphometry) ou VBM [8]. Ces méthodes permettent voxel par voxel (éléments de volume numérique) de réaliser des comparaisons statistiques entre un individu ou un groupe d'individus et une base de données « normale » qui sert de groupe contrôle. L'utilisation d'un outil statistique, SPM (Statistical Parametric Mapping) permet cette comparaison [9].

RÉSULTATS EN IMAGERIE

Imagerie Anatomique

Analyse visuelle

IRM anatomique
Chez les sujets autistes dits idiopathiques, nous avons réalisé une étude rétrospective chez soixante dix-sept enfants autistes comparés à un groupe de même âge de soixante dix-sept enfants normaux.

Des anomalies visibles en IRM ont été retrouvées dans 48 % des enfants autistes. Les trois principales anomalies retrouvées sont des anomalies de la substance blanche, une dilatation des espaces de Virchow Robin et des anomalies du lobe temporal à type d'hyper signal sous cortical du lobe temporal [10].

Analyse volumique

Volumétrie anatomique
Le volume d'un certain nombre de structures anatomiques a été étudié sans résultats significatifs ou avec des résultats discordants comme le corps calleux, l'amygdale, l'hippocampe et le cervelet [11-14].

En ce qui concerne le volume global du cerveau, il semble que le volume du cerveau soit augmenté dans les premières années de vie, pour se normaliser ensuite [15].

Analyse statistique (VBM)

Boddaert *et al*, ont montré une réduction significative de la quantité de substance grise au niveau du sillon temporal supérieur (STS) de vingt et un enfants autistes comparés à dix sujets normaux [16].

Imagerie Fonctionnelle

Analyse statistique au repos

Zilbovicius, Boddaert *et al* ont montré en TEP au repos, une diminution significative du débit sanguin cérébral au repos chez trente-deux enfants autistes comparés à

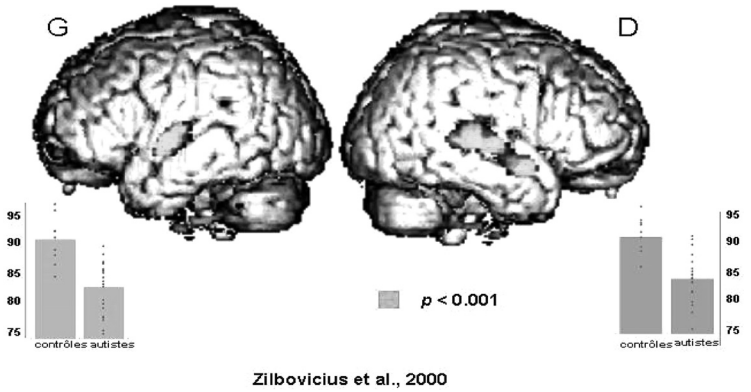


FIG. 1. — **Hypo perfusion bitemporale chez 32 enfants autistes**

Hypo perfusion bitemporale significative ($p < 0.001$) retrouvée en Tomographie par émission de positon (TEP) au repos dans un groupe de 32 enfants autistes comparés à 10 enfants non autistes. Les régions anormales sont superposées sur un rendu de surface IRM 3D T1 et sont représentées sur les faces latérales gauches et droites du cortex cérébral temporal.

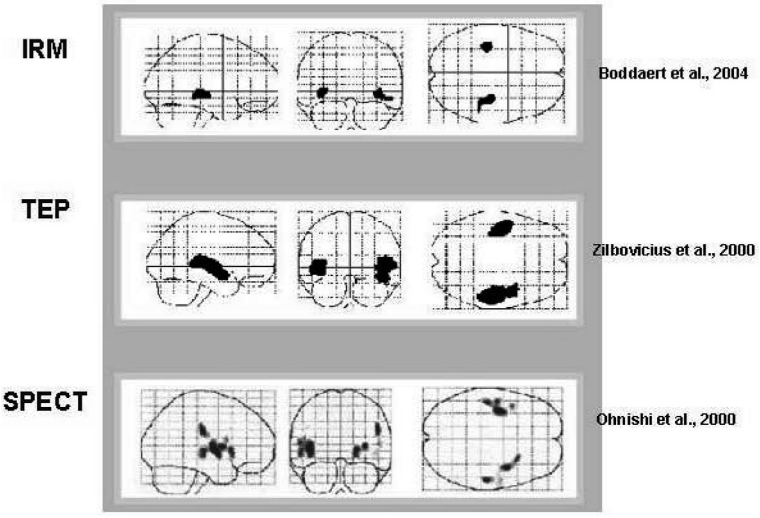


FIG. 2. — Anomalies bitemporales anatomiques et fonctionnelles dans l'autisme infantile

Anomalies bitemporales à la fois anatomiques (Boddaert *et al*., 2004) et fonctionnelles en TEP (Zilbovicius et *al.*, 2000) et SPECT (Ohnishi et *al.*, 2000) dans trois groupes d'enfants autistes différents comparés à des enfants non autistes.

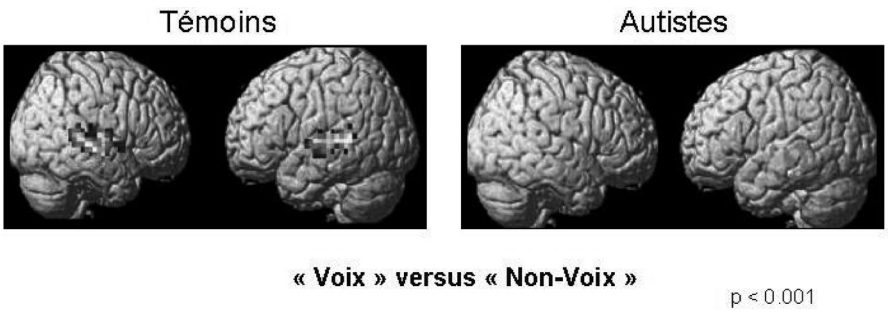


FIG. 3. — Absence d'activation de la voix humaine chez des sujets autistes

A gauche dans un groupe de témoins sains, on peut voir en IRM fonctionnelle, l'activation des régions temporales supérieures à l'écoute de la voix humaine (comparés à des sons non vocaux). Les activations sont représentées sur un rendu de surface IRM 3DT1.

À droite dans un groupe de sujets autistes, l'écoute de ces mêmes sons n'entraîne pas d'activation de cette région temporale très spécifique du cerveau.

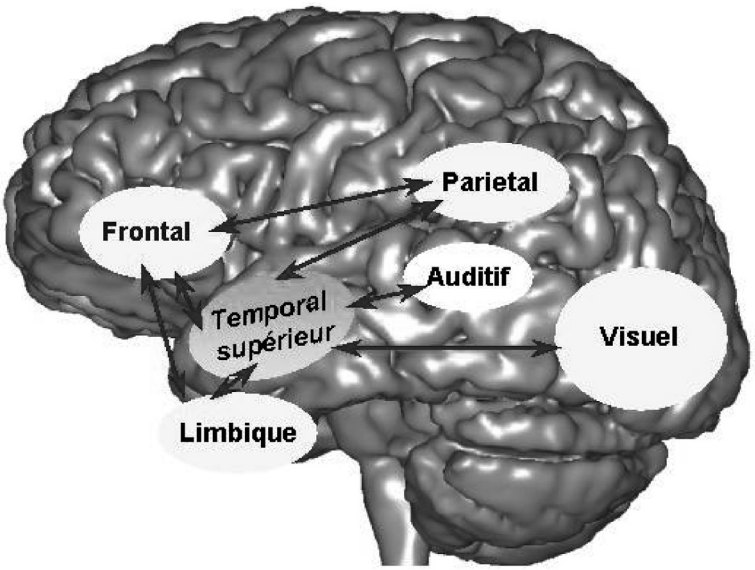


FIG. 4. — Dysfonction temporale et autisme

La figure 4 montre les connections du lobe temporal supérieur avec le cerveau. Celui-ci est connecté avec les aires visuelles et auditives (systèmes perceptifs), avec les aires frontales et pariétales (systèmes cognitifs) et avec le système limbique. Un dysfonctionnement bilatéral à ce niveau pourrait entraîner un trouble de la communication.

dix enfants non autistes, présentant un retard mental dont le QI et l'âge ont été appariés au groupe des enfants autistes. [17]. Ces anomalies sont bilatérales et centrées sur le cortex temporal supérieur qui est un cortex associatif multimodal. Le sillon temporal supérieur pourrait rendre compte des troubles cognitifs observés chez les sujets atteints autistes (Figure 1). Un dysfonctionnement des deux STS, régions clefs du lobe temporal situées au carrefour des informations sensorielles multimodales, peut donc être mis en rapport avec les troubles perceptifs, affectifs et cognitifs qui caractérisent l'autisme.

Ces anomalies temporales ont été confirmées en 2000 en SPECT (single photon emission computed tomography) qui est une autre technique de mesure du débit sanguin cérébral [18].

La Figure 2 résume les anomalies fonctionnelles et anatomiques retrouvées au niveau du STS en TEP, SPECT et VBM.

Analyse statistique réalisée au cours d'activation cérébrales

Il a été montré que lors de la présentation de sons complexes, les enfants et les adultes autistes présentent des anomalies en TEP de l'activation temporales par rapport à un groupe contrôle apparié pour l'âge. L'ensemble des réseaux corticaux impliqués dans le décodage de ces sons complexes semble désorganisé chez l'enfant autiste [19, 20].

Une étape de plus a été franchie lors de la démonstration de l'implication du sillon temporal supérieur dans une tâche cognitive plus complexe. Il s'agissait de faire la différence entre la voix humaine et des bruits « non vocaux ». Une région très précise du STS est impliquée et activée chez les adultes normaux lors de l'écoute de la voix humaine. Dans le groupe des sujets adultes autistes, cette aire temporale n'est pas activée [21] (Figure 3).

CONCLUSION

Les techniques d'imagerie participent à mieux comprendre la pathophysiologie de l'autisme. L'imagerie a montré qu'il existe des anomalies anatomiques et fonctionnelles dans les régions temporales impliquées dans la cognition sociale. Il existe ainsi un substratum anatomique et fonctionnel sous tendant les anomalies de traitement des messages sociaux environnants. Ces anomalies anatomiques et fonctionnelles du STS, région clé du cerveau social, impliquées dans les mécanismes de socialisation (système limbique, système fronto-pariétaux cognitifs et perceptif visuel et auditif) pourrait en partie expliquer les troubles cliniques présentés par les personnes autistes (Figure 4), [22]. Cependant ces résultats concernent des méthodes d'imagerie de pointe dite de recherche et ne sont pour l'instant pas applicables à l'ensemble des sujets atteints d'autisme dans un cadre clinique plus général. La mise en place des centres de ressources autisme régionaux à l'intérieur desquels les

ressources des différentes spécialités sont rendues disponibles nécessite la mise à disposition d'outils d'imagerie plus simples. Il est, à notre avis, indispensable de réaliser une IRM chez tout enfant pour lequel un retard mental et/ou un autisme est diagnostiqué. Il est indispensable en effet d'éliminer tout autisme secondaire à une maladie métabolique, une malformation ou une lésion cérébrale.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Kanner L. — Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child*, 1943, *2*, 217-250.

[2] APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. Washington, D.C., 1994.

[3] Lord C., Rutter M., Le Couteur A. — Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.,* 1994, *24*, 659-685.

[4] Nicholas J.S., Charles JM., Carpenter LA., King LB., Jenner W., Spratt EG. — Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Ann. Epidemiol.*2008, *18,*130-136.

[5] Fombonne E. —The Prevalence of autism. *JAMA* 2003,*289*,87-89.

[6] Arias-Dimas A., Vilaseca MA., Artuch R., Des Portes V., Vianey-Saban C. — Creatine deficiency syndromes. *Rev. Neurol.* 2006,*43,302-308.*

[7] Hill EL., Frith U. — Understanding autism: insights from mind and brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.,* 2003,*358*, 281-289.

[8] Ashburner J., Friston KJ. — Voxel-based morphometry-The methods. *Neuroimage,* 2000, *11,* 805-821.

[9] Friston KJ. — Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995,*2*,189-210.

[10] Boddaert N., M Zilbovicius., A Phillipe., L Robel., M Bourgeois, C. Barthélemy, *et al.* — MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *Plosone* 2009 sous presse.

[11] Piven J., Nehme E., Simon J., Barta P., Pearlson G., Folstein SE. — Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol. Psychiatry* 1992,*31*,491-504.

[12] Piven J., Arndt S., Bailey J., Havercamp S., Andreasen NC., Palmer P. — An MRI study of brain size in autism. *Am. J. Psychiatry* 1995,*152*,1145-1149.

[13] Piven J., Saliba K., Bailey J., Arndt S. an MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology* 1997,*49,*546-551.

[14] Piven J., Bailey J., Ranson BJ., Arndt S. — No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. *J. Autism Dev. Disord*., 1998,*28*,105-110.

[15] Bailey A., Luthert P., Bolton P., Le Ca., Rutter M., Harding B. — Autism and megalencephaly. *Lancet,* 1993b,*34,*1225-1226.

[16] Boddaert N., Chabane N., Gervais H., Good CD., Bourgeois M., Plumet MH., *et al.* — Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage* 2004b, *23*, 364-369.

[17] Zilbovicius M., Boddaert N., Belin P., Poline JB., Remy P., Mangin JF., *et al.* Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157, 1988-1993.

[18] Ohnishi T., Matsuda H., Hashimoto T., Kunihiro T., Nishikawa M., Uema T., *et al.* — Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000, *123* (Pt 9), 1838-44.

[19] Boddaert N., Belin P., Chabane N., Poline JB., Barthelemy C., Mouren-Simeoni MC. *et al.* — Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *Am. J. Psychiatry*, 2003, *160*, 2057-2060.

[20] Boddaert N., Chabane N., Belin P., Bourgeois M., Royer V., Barthelemy C., et *al.* — Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am. J. Psychiatry.* 2004a, *161*, 2117-2120.

[21] Gervais H., Belin P., Boddaert N., Leboyer M., Coez A., Sfaello I., *et al.* — Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.*, 2004, *7*, 801-2.

[22] Zilbovicius M., Meresse I., Chabane N., Brunelle F., Samson Y., Boddaert N. — Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci.* 2006*, 29*, 359-366.

DISCUSSION

M. Jean- François MATTEI

On parle de plus en plus de neuro-économie et d'utilisation des images pour plaider la responsabilité ou l'irresponsabilité. Quelle valeur et quelle interprétation peut-on accorder à l'imagerie fonctionnelle d'autisme lors de telles applications ?

La neuroéconomie est une science émergente qui réunit les économistes théoriciens spécialistes de la théorie des jeux et les neurobiologistes. Les mécanismes neuronaux sous tendant la prise de décision sont en voie d'être sinon élucidés au moins analysables. Le rôle des zones cérébrales impliquant l'émotion semble important. Dans l'autisme il s'agit plus largement des zones cérébrales impliquées dans le rapport à l'autre. A ma connaissance aucune étude n'a été faite dans le domaine de la prise de décision dans l'autisme. En ce qui concerne la responsabilité qui est une question de société, il n'y a pas à ma connaissance d'étude en imagerie fonctionnelle. Par contre il a été montré que le cerveau possède structurellement les notions d'éthique et de morale.

M. Jean-François ALLILAIRE

Y-a-t-il des études longitudinales d'imagerie permettant de mieux connaître les caractéristiques évolutives probables des anomalies morphofonctionnelles décrites dans l'autisme, depuis l'hippocampe, le sillon temporal supérieur, le gyrus fusiforme, et mêmes certaines zones du cervelet ?

Les différentes études (rares) ne montrent pas d'évolution des lésions. Il semblerait que la rééducation précoce de ces enfants permettrait des modifications et une amélioration des connexions de ces zones.

M. Bernard LECHEVALIER

D'après certaines images que vous nous avez montrées, les lésions portent à la fois sur le cortex du sillon temporal supérieur, la région immédiatement sous corticale (évoquant une

gliose) et la substance blanche. La magneto encéphalographie présenterait sans doute un intérêt pour étudier le cortex proprement dit. A-t-elle pu être faite dans votre série de patients ?

Il n'y a pas chez l'enfant autiste non épileptique d'anomalies électroencephalographiques. Une étude récente en magnetoencephalographie d'activation semble montrer une anomalie d'organisation du cortex sensorimoteur chez les autistes. Nous n'avons pas d'expérience personnelle.

M. Jean-Jacques HAUW

L'ensemble de données d'imagerie implique le lobe temporal. Qu'en est-il des données neuropathologiques humaines, si elles sont connues ? Comment remédier aux lacunes en ce domaine ?

Quelques études rares sont publiées sur les données neuropathologiques dans l'autisme. Les données sont parcellaires et non spécifiques. Une série a été publiée aux Etats-Unis par l'AFIP sur des spécimens archivés cérébraux d'autiste. Il semble qu'il existe une raréfaction des neurones dans le cortex temporal. Mais les études anatomopathologiques sont, pour des raisons évidentes, rarissimes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 299-305, séance du 10 février 2009

COMMUNICATION

Autisme, la piste génétique se confirme

MOTS-CLÉS : TROUBLE AUTISTIQUE. GÉNÉTIQUE

Autism : more evidence of a genetic cause

KEY-WORDS (Index medicus) : AUTISTIC DISORDER. MAGNETIC RESONANCE IMAGING. POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY

Thomas BOURGERON *, Marion LEBOYER **, Richard DELORME ***

RÉSUMÉ

L'autisme est caractérisé par un trouble des interactions sociales réciproques, un trouble qualitatif de la communication verbale et non verbale, et un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Ces troubles apparaissent chez l'enfant avant l'âge de trois ans et affectent environ un enfant sur deux cents pour « les troubles du spectre autistique » (TSA) et un enfant sur mille pour l'autisme typique dit « autisme de Kanner ». Des résultats récents obtenus sur les protéines synaptiques NLGN3, NLGN4, SHANK3 et NRXN1 suggèrent fortement l'existence d'une anomalie de la formation/maturation des synapses et de l'équilibre des courants GABA/glutamate dans l'étiologie de l'autisme.

SUMMARY

Autism spectrum disorders (ASD) affect at least 1/200 individuals. They are characterized by impaired communication skills and social interaction, as well as restricted, repetitive and stereotyped behaviours. Recent studies point to a role of a synaptic pathway, including synaptic cell adhesion molecules (neuroligins and neurexins) and scaffolding proteins (SHANK3). Abnormal synapse formation/maintenance and an imbalance between GABAergic and glutamatergic synaptic currents seem to be involved in the etiology of ASD.

* Laboratoire de génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, 25, rue du Dr Roux 75015 Paris

** Psychiatrie, Groupe hospitalier Chenevier Mondor, Inserm et Fondation de coopération scientifique Fondamental — Paris

*** Centre expert Asperger et Autisme de Haut Niveau, Pédopsychiatrie, Hôpital Robert Debré — Paris.

Tirés à part : Professeur Thomas BOURGERON, même adresse

Article reçu le 26 janvier 2009, accepté le 2 février 2009

Au début de l'année 2008, notre équipe a décrit une souris génétiquement modifiée présentant un comportement de type autistique [1]. En mutant un seul gène impliqué dans l'autisme chez l'homme, nous sommes donc parvenus à reproduire certains troubles du comportement similaires à ceux du syndrome humain chez la souris (lire l'encadré : Des souris atteintes d'autisme ?). Quelques mois plus tôt, une autre souris du même type avait été générée par l'équipe de Thomas Südhof à l'Université du Texas [2]. Depuis que le syndrome a été décrit en 1943 par le psychiatre Léo Kanner, l'autisme a suscité un débat quant à ses causes, débat que l'on pourrait résumer ainsi : est-ce que l'on naît autiste ou bien le devient-on ?

Mais depuis cette époque, la définition du syndrome a été élargie. On parle désormais des « trouble du spectre autistique » (TSA) qui affectent un enfant sur deux cents. A côté de l'autisme de Kanner, caractérisé par trois critères, troubles des interactions sociales, de la communication verbale, gestes répétitifs et stéréotypés, les TSA incluent d'autres formes, par exemple le syndrome d'Asperger* ou encore le syndrome de Rett*. Cet élargissement du spectre a permis de montrer, grâce aux découvertes qui se sont succédées depuis 2003, que des facteurs génétiques sont en cause dans certaines formes d'autisme. Si tous les gènes impliqués sont loin d'avoir été découverts, nous comprenons déjà mieux le rôle de certains d'entre eux.

Tout a commencé en 2003. Cette année-là, nous avons identifié pour la première fois des mutations altérant deux gènes du chromosome X chez des frères dont l'un était atteint d'autisme et l'autre du syndrome d'Asperger [3]. Ces gènes codent chacun respectivement une protéine, la neuroligine 3 et la neuroligine 4, qui sont impliquées dans le fonctionnement des synapses (Figure 1). Cette découverte nous a lancé sur la piste de la « voie synaptique » [4]. De quoi s'agit-il ?

Les synapses sont les contacts entre les neurones et permettent la transfert d'information d'un neurone à l'autre en libérant un neurotransmetteur de la terminaison pré-synaptique vers les récepteurs localisés sur la terminaison post-synaptique. Or les neuroligines jouent un rôle clé dans la formation et le fonctionnement des synapses. En effet, ces protéines sont exprimées à la surface des terminaisons postsynaptique et stabilisent les synapses en se liant à des protéines exprimées à la surface des terminaisons présynaptique, les neurexines. La synapse, par ailleurs, favorise ou tempère la diffusion de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. Et un bon fonctionnement du système nerveux dépend de l'équilibre entre les synapses excitatrices et inhibitrices. Or les neuroligines jouent aussi un rôle déterminant pour établir cet équilibre.

Depuis notre première étude en 2003, plusieurs mutations de gènes codant des neuroligines ont été identifiées chez d'autres patients [5]. Ces altérations sont cependant toujours différentes d'une famille à l'autre. Et elles n'ont été retrouvées que chez très peu de patients. Elles ne permettent donc pas de comprendre l'ensemble des atteintes génétiques associées au syndrome. Mais ces premiers résultats ont ouvert la voie et d'autres gènes de vulnérabilité à l'autisme qui jouent également un rôle dans la voie synaptique, ont été découverts depuis.

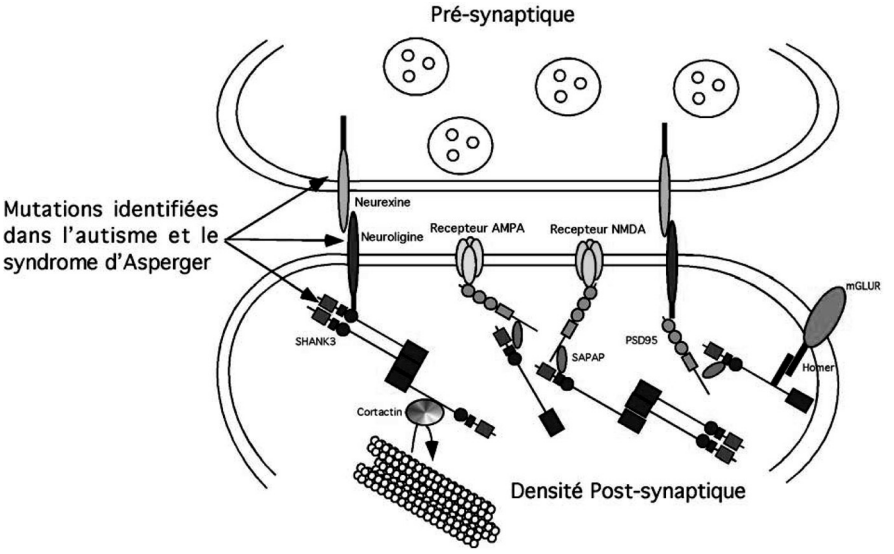


FIG. 1 — **Schéma d'une synapse et des principales protéines synaptiques associées à l'autisme.** La synapse glutamatergique du système nerveux central est caractérisée par une zone plus dense, appelée « la densité postsynaptique » (PSD : *postsynaptic density*). La PSD correspond à un grand complexe protéique représenté en plusieurs classes : (1) récepteurs et canaux, (2) protéines du cytosquelette, (3) protéines d'échafaudage, (4) protéines d'adhésion cellulaires, (5) protéines G, (6) kinases et phosphatases.

Ainsi, en 2007, nous avons identifié *SHANK3*. Ce gêne, localisé sur le chromosome 22 code une protéine dite d' « échafaudage » nécessaire au bon assemblage des protéines qui interviennent dans le contact synaptique entre les neurones. *In vitro*, *SHANK3* permet la croissance des épines dendritiques, support des synapses excitatrices, ainsi que la mise en place des récepteurs du glutamate*. Dans un groupe de deux cent vingt-sept enfants atteints de trouble du spectre autistique, nous avons identifié des altérations différentes de *SHANK3* chez cinq enfants.

Dans une première famille, nous avons détecté une perte d'une partie du gène *SHANK3*, chez un enfant présentant une absence totale de langage et un retard mental modéré. Dans un second cas, une mutation de *SHANK3* qui entraîne la formation d'une protéine altérée a été identifiée chez deux frères atteints d'autisme présentant également chacun un retard mental et de langage. Dans une troisième famille, une perte d'une copie du gêne *SHANK3* a été identifiée chez une fille présentant un retard mental et de langage, et une duplication de la même région a été observée chez son frère qui présente un syndrome d'Asperger. Ces résultats ont été répliqués récemment par des équipes canadiennes et américaines. Ils confortent la « voie synaptique » dans la vulnérabilité à l'autisme et témoignent du rôle majeur du nombre de copies du gène *SHANK3* dans le développement du langage et de la communication sociale.

Toujours en 2007, le consortium *Autism Genome Project* qui réunit une cinquantaine d'équipes aux États-Unis et en Europe, a identifié un quatrième gène associé à l'autisme, en étudiant 1 168 familles dont au moins deux enfants étaient atteints [6]. Une suppression d'une copie de ce gène a été trouvée chez deux sœurs. Or ce gène joue lui aussi un rôle dans la voie synaptique, car il code la Neurexine1, une protéine qui se lie avec les neuroligines sur la face présynaptique des neurones. Enfin, en 2008, un autre gène, *Contactin associated protein 2* (*CNTNAP2*) codant une protéine qui partage des similitudes structurelles avec les neurexines a été mis en cause dans l'autisme par plusieurs études génétiques.

Les altérations des gênes synaptiques identifiés jusqu'à présent — neuroligines, neurexines et *SHANK3* — n'expliquent qu'un petit nombre de cas d'autisme, 3 % environ. Mais dans certains cas, l'altération d'un seul de ces gènes a suffi pour engendrer le syndrome. Cela confirme l'intérêt de la voie synaptique, tout en indiquant que de nombreux autres gènes restent à découvrir.

Ainsi notre équipe s'est intéressée à une hormone qui joue un rôle essentiel dans la régulation des rythmes biologiques, la mélatonine. Car plusieurs études indépendantes avaient trouvé des taux bas de mélatonine chez des patients atteints d'autisme. Et en 2008, nous avons identifié des mutations du gène ASMT qui code une enzyme de synthèse de la mélatonine [7]. Les analyses biochimiques ont indiqué une diminution très significative de l'activité de l'enzyme ASMT et de la mélatonine sanguine chez des patients atteints d'autisme comparés aux témoins. De plus, dans plusieurs cas, le déficit en mélatonine était déjà détectable chez les parents, ce qui indique qu'il s'agirait plutôt d'un facteur de risque que d'une conséquence du syndrome. Plus récemment enfin, dans une étude portant sur deux cent cinquante patients atteints d'autisme, une duplication de plusieurs exons* de ce gène a été retrouvée chez 6 % d'entre eux mais chez seulement 1,6 % des 280 sujets témoins [8].

L'identification de ce déficit en mélatonine est un nouveau pas en avant. Il pourrait expliquer en partie l'origine des troubles du sommeil dont souffre près de 60 % des personnes atteintes d'autisme. D'ailleurs, plusieurs études récentes montrent que la prise orale de mélatonine réduit les troubles du sommeil chez les personnes atteintes d'autisme.

Finalement, où en est-on aujourd'hui ? Les résultats obtenus sur les neuroligines, les neurexines et Shank3 suggèrent fortement qu'une anomalie de la formation et de la maturation des synapses joue un rôle dans les causes de l'autisme. Par ailleurs, l'identification d'un déficit de mélatonine comme facteur de risque permet de mieux aborder la prise en charge des troubles du sommeil chez les patients. Mais, loin de réduire l'autisme à un seul gène, ni même à la seule cause génétique, tous ces résultats indiquent au contraire que le syndrome présente des origines multiples. La collaboration entre généticiens, neurobiologistes et psychiatres est donc plus que jamais nécessaire pour continuer à percer le mystère de ses origines.

Des souris atteintes d'autisme ?

Privée d'une protéine, la neuroligine 4, la souris mutée va bien. Elle s'est développée normalement, se déplace sans problème, n'a pas de problème sensoriel, ni de mémoire ou d'apprentissage. Pourtant elle n'a pas le même comportement qu'une souris sauvage quand on la place dans une cage composée de trois compartiments où elle peut aller et venir librement, mais dont l'un des compartiments séquestre une autre souris. La souris sauvage fait 27 % de visites en plus au compartiment où se trouve sa congénère et elle y passe 62 % plus de temps que dans les deux autres compartiments. Au contraire, la souris mutée se déplace indifféremment vers les trois compartiments, elle passe le même temps dans chacun deux qu'il soit vide ou occupé, comme si sa congénère sauvage n'existait pas.

Un deuxième test confirme une autre forme d'indifférence sociale. Habituellement, quand une souris mâle rencontre une souris femelle en chaleur, elle émet un certain type d'ultra-sons. Les souris mâles privées de Ngln4 produisent en fait deux fois moins d'ultra-sons que les souris sauvages. Pourquoi ? Peut-être répondent-elles moins au stimulus émis par la souris femelle, ou alors sont-elles inhibées dans leur propension à communiquer.

Nous avons généré ces souris privées de Ngln4 début 2008 à l'Institut Pasteur. Quelques mois plus tôt, l'équipe de Thomas Südhof avait généré des souris sans Ngln3 à l'Université du Texas. En fait, les souris sans Ngln3 présentent peu ou prou les même troubles du comportement social que celles sans Ngln4. En revanche, elles possèdent une meilleure capacité d'orientation spatiale que les souris sauvages. Un peu comme certains autistes sont doués de talents particuliers. Quoi qu'il en soit, ces deux expériences se rejoignent : les souris porteuses de mutations des neuroligines pourront servir de modèle pour étudier les troubles du spectre autistique.

Le **syndrome d'Asperger** est une forme spécifique d'autisme où le langage n'est pas atteint et où le sujet a souvent un QI élevé.

Le **syndrome de Rett** atteint uniquement les filles ; elles présentent un retard mental et des mouvements répétitifs et stéréotypés.

Les **synapses** sont des jonctions entre les neurones, essentielles à la perception sensorielle, la coordination des mouvements, l'apprentissage et la mémoire.

Le **glutamate** est l'un des principaux neurotransmetteurs, il est associé à la mémoire et à l'apprentissage.

Les **exons** sont les parties transcrites des gènes qui codent les protéines.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier très vivement Stéphane Jamain et Christelle Durand, les deux étudiants en thèse qui ont été déterminants pour l'identification et la caractérisation des gènes associés à l'autisme.

Pour en savoir plus

Créée en 2008 par le Ministère de la Recherche la fondation FondaMental a pour objectif d'améliorer le diagnostic et le dépistage grâce à la mise en place de centres experts, de développer la recherche clinique et fondamentale et d'améliorer la formation et la communication sur les troubles du spectre autistique.

http://www.fondation-fondamental.org

BIBLIOGRAPHIE

[1] Jamain S., Radyushkin K., Hammerschmidt K., Granon S., Boretius S., Varoqueaux F. *et al.* — Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A,* 2008, *105*, 1710-1715.

[2] Tabuchi K., Blundell J., Etherton MR., Hammer RE., Liu X., Powell CM. *et al.* — A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science*, 2007, *318,* 71-76.

[3] Jamain S., Quach H., Betancur C, Rastam M, Colineaux C., Gillberg IC. *et al.* — Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.,* 2003, *34*, 27-29.

[4] Durand CM., Betancur C., Boeckers TM., Bockmann J., Chaste P., Fauchereau F. *et al.* — Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat. Genet.,* 2007 ; *39*, 25-27.

[5] Laummonnier F, Bonnet-Brilhault F., Gomot M., Blanc R., David., Moizard MP. *et al.* — X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am. J. Hum. Genet.,* 2004, *74*, 552-557.

[6] Szatmari P., Paterson AD., Zwaigenbaum L., Roberts W., Brian J., Liu XQ. *et al.* — Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat. Genet.,* 2007, *39*, 319-328.

[7] Melke J., Goubran-Botros H., Chaste P., Betancur., Nygren G., Anckarsater H. *et al.* — Abnormal Melatonin Synthesis in Autism Spectrum Disorders. *Molecular Psychiatry,* 2008, *13*, 90-98.

[8] Wasdell MB., Jan JE., Bomben MM., Freeman RD., Rietveld W., Tai J. *et al.* — A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *Journal of pineal research,* 2008, *44*, 57-64.

DISCUSSION

M. Jean-François MATTEI

Quelle est la place accordée au syndrome de l'X fragile dans les études génétiques de l'autisme ? Est-ce une des voies de recherche poursuivies ?

Le syndrome de l'X fragile est effectivement un syndrome associé à l'autisme. Entre 4 et 25 % des enfants avec la mutation FMR1 ont aussi un autisme. Les raisons de ce chevauchement ne sont pas connues mais sont étudiées par plusieurs groupes. L'une des hypothèses est que la protéine FMRP codée par le gène FMR1 régulerait les gènes que nous avons identifiés dans l'autisme comme les neuroligines et SHANK3. Ainsi un dérèglement de FMRP provoquerait une anomalie synaptique augmentant la vulnérabilité à l'autisme.

M. Jean-François ALLILAIRE

Les resynchronisations des rythmes veille-sommeil par la mélatonine permettent-elles des résultats thérapeutiques globaux sur les capacités d'apprentissage sociaux chez les enfants autistes ? Est-ce une piste thérapeutique pour améliorer le comportement des autistes adultes ?

Nous effectuons des études en France et en Angleterre pour comprendre l'efficacité du traitement à la mélatonine chez l'enfant mais il faudrait effectuer ces mêmes études chez l'adulte. Les études actuelles prennent principalement en compte l'amélioration du sommeil mais nos études devraient aussi répondre à la pertinence de la mélatonine pour l'amélioration des comportements et de l'apprentissage. De plus, nous étudions maintenant les facteurs biologiques qui altèrent la synthèse de la mélatonine chez l'enfant et l'adulte afin d'être plus précis et plus efficace dans les dépistages et le traitement

M. Roger NORDMANN

Pourriez-vous nous préciser si les traitements pr la fluoxétine ou par stimulation magnétique trans-cérébrale que vous avez évoqués ont déjà été évalués et, si c'est le cas, quelle efficacité et quels effets secondaires ont été observés ?

Bien que dans un tiers des cas une hypersérotoninémie soit trouvée chez les personnes avec autisme, le lien entre dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques et autisme n'est pas clairement établi. Les substances sérotoninergiques en particulier la fluoxétine ne peuvent être à ce jour considérées comme médicaments de l'autisme. Des études combinant clinique, biochimie, génétique et imagerie fonctionnelle cérébrale sont en cours en France. La fluoxétine est toutefois d'ores et déjà considérée comme utile à visée symptomatique, par exemple lorsque la symptomatologie obsessionnelle est particulièrement marquée (troisième dimension du syndrome autistique) ou encore, lors de la survenue, à l'adolescence, d'un syndrome dépressif qui complique l'autisme.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 307-313, séance du 10 février 2009

COMMUNICATION

Pour une approche intégrative de l'autisme infantile : le lobe temporal supérieur entre neurosciences et psychanalyse

Mots-clés : Trouble autistique. Cognition. Technique d'imagerie par résonance magnétique nucléaire. Lobe temporal. Psychanalyse

Towards an integrated approach to infantile autism : the superior temporal lobe between neurosciences and psychoanalysis

Key-words (Index medicus) : Autistic disorder. Cognition. Magnetic resonance imaging. Temporal lobe. Psychoanalysis

Bernard GOLSE * et Laurence ROBEL**

RÉSUMÉ

Le lobe temporal supérieur se trouve aujourd'hui au cœur des réflexions en matière d'autisme infantile, trouble psychopathologique qui représente la forme majeure d'échec de l'accès à l'intersubjectivité (d'où l'impossibilité d'intégrer le fait que l'autre existe en tant qu'autre). Ce processus d'accès à l'intersubjectivité semble impliquer fortement le lobe temporal supérieur, du fait des différentes fonctions qui s'y trouvent localisées : reconnaissance des visages, reconnaissance de la voix humaine, analyse des mouvements d'autrui et surtout articulation des différents flux sensoriels émanant de l'objet et permettant que celui-ci puisse être ressenti comme extérieur à soi-même. Au moment où l'approche psychanalytique des troubles autistiques et les données cognitives récentes se rejoignent pour faire de l'intersubjectivité le fruit du « mantèlement » ou de la comodalisation des flux sensoriels en provenance des objets, des études récentes en neuroimagerie cérébrale révèlent des anomalies anatomiques et fonctionnelles du lobe temporal supérieur chez les enfants autistes. Un dialogue est donc désormais possible entre ces différentes disciplines, laissant espérer une approche intégrative de l'autisme infantile dans laquelle le lobe temporal supérieur pourrait occuper une place centrale, non pas forcément comme lieu d'une hypothétique cause primaire de l'autisme, mais plutôt comme maillon intermédiaire et comme reflet du fonctionnement autistique lui-même.

* Pédopsychiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Inserm U669, UMR-S0669 — Paris
** Pédopsychiatrie, Consultation autisme, Hôpital Necker-Enfants Malades — Paris

Tirés à part : Professeur Bernard Golse, même adresse
Article reçu le 2 mars 2008, accepté le 2 février 2009

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 307-313, séance du 10 février 2009

SUMMARY

The superior temporal lobe is currently at the focus of intensive research in infantile autism, a psychopathologic disorder apparently representing the severest failure of access to intersubjectivity, i.e. the ability to accept that others exist independently of oneself. Access to intersubjectivity seems to involve the superior temporal lobe, which is the seat of several relevant functions such as face and voice recognition and perception of others' movements, and coordinates the different sensory inputs that identify an object as being '' external ''. The psychoanalytic approach to infantile autism and recent cognitive data are now converging, and intersubjectivity is considered to result from '' mantling '' or comodalization of sensory inputs from external objects. Recent brain neuroimaging studies point to anatomic and functional abnormalities of the superior temporal lobe in autistic children. Dialogue is therefore possible between these different disciplines, opening the way to an integrated view of infantile autism in which the superior temporal lobe holds a central place — not necessarily as a primary cause of autism but rather as an intermediary or a reflection of autistic functioning.

INTRODUCTION

Serge Lebovici aimait à dire que « la psychanalyse n'a aucune raison d'avoir peur des formidables avancées actuelles des neurosciences », et il ajoutait même qu'elle les attend avec impatience dans la mesure où ces nouvelles données ne manqueront pas de nous offrir de nouvelles portes d'entrée dans notre modèle, nécessairement polyfactoriel, de toute situation psychopathologique.

C'est dans cette perspective que nous nous situons résolument, et nous souhaitons présenter, ici, une hypothèse intégrative permettant de relier certaines données issues de la clinique psychanalytique avec les enfants autistes d'une part, et certains résultats acquis en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) d'autre part.

Le service de Pédopsychiatrie de l'hôpital Necker-Enfants Malades fonctionne comme l'un des cinq centres actuels de diagnostic et d'évaluation du Centre Ressource Autisme Ile-de-France (CRAIF) créé en 2003, et il se trouve donc tout naturellement en lien avec l'ensemble du plateau technique de ce site hospitalo-universitaire (notamment le service de Radiologie de Francis Brunelle).

Deux études en IRM, issues en partie de ce site, ont défrayé la chronique au cours de l'été 2004 et elles ont, sans conteste, été mal interprétées et exploitées de manière excessivement simpliste par les médias ainsi que par certaines associations de parents d'enfants autistes.

Nous aimerions montrer dans quel raisonnement d'ensemble s'intègrent, en fait, ces résultats en neuro-imagerie qui peuvent prendre leur place dans une approche conjointe, neuro-biologique et psychopathologique, de la pathologie autistique, approche intégrative qui nous semble très spécifique du site Necker-Enfants Malades où émerge, à l'heure actuelle, un véritable pôle trans-disciplinaire autour des troubles du développement neurologique et psychique.

Ce que nous souhaiterions donc faire sentir, ici, c'est la manière dont ces résultats acquis dans le domaine de la neuro-imagerie s'avèrent parfaitement compatibles avec notre approche psychodynamique des états autistiques, c'est-à-dire faire sentir l'état de la réflexion qui existe actuellement sur le site Necker-Enfants Malades quant à l'articulation entre neurosciences et psychanalyse en matière d'autisme infantile, et quant à une vision plus unifiée de cette pathologie si douloureuse.

Après avoir rappelé en quoi l'autisme infantile peut être conçu comme un échec majeur de l'accès à l'intersubjectivité, et après avoir brièvement précisé notre conception du rôle de la co-modalité perceptive du bébé dans le processus d'accès à l'intersubjectivité, nous évoquerons ensuite certains travaux en IRM de F. Brunelle, M. Zilbovicius, N. Boddaert *et coll.*, avant de conclure, de manière résolument optimiste, sur les enjeux remarquables de la période actuelle.

L'autisme comme échec de l'accès à l'intersubjectivité

Le processus d'accès à l'intersubjectivité peut être compris comme le mouvement de différenciation qui va permettre à l'enfant, un jour, d'éprouver, de ressentir et d'intégrer profondément que soi et l'autre, cela fait deux.

Il s'agit donc du processus de différenciation extra-psychique qui permet au bébé d'émerger de son vécu d'unicité ou de fusion initiale.

Certains auteurs, se réfèrent actuellement à une intersubjectivité primaire qui serait en quelque sorte donnée d'emblée [1, 2], mais d'autres se réfèrent à une intersubjectivité qui serait seulement secondairement acquise à partir d'une indifférenciation initiale postulée par la plupart des modèles psychanalytiques classiques, ou encore à une dynamique progressive permettant à l'intersubjectivité de se stabiliser progressivement à partir de noyaux d'intersubjectivité primaire (moments primitifs au cours desquels le nouveau-né a fugitivement l'accès à l'idée de l'existence d'un autre d'où lui viennent ses différentes satisfactions sensorielles et émotionnelles).

C'est sur ce dernier modèle que se fonde notre programme de recherche dit « PILE » (Programme International pour le Langage de l'Enfant) instauré à Necker depuis 2003, en collaboration avec V. Desjardins et qui se trouve centré sur l'étude, en première année de vie, des précurseurs corporels et interactifs de l'accès de l'enfant à la communication et au langage verbal, programme qui sous-tend, bien évidemment, notre réflexion sur l'intersubjectivité [3-6].

Quoi qu'il en soit, dans tous les cas, l'autisme infantile apparaît toujours comme un échec massif de ce processus d'accès à l'intersubjectivité, et il y a là, nous semble-t-il, une définition sur laquelle peuvent désormais se rejoindre un grand nombre de chercheurs et de cliniciens d'horizons différents comme le montrent les travaux que nous avons pu mener avec S. Maestro [7, 8].

Dans le cadre de ce travail, il importe seulement de souligner les deux points suivants :

Les travaux de D. Meltzer [9], psychanalyste anglais ayant travaillé de manière très approfondie avec des enfants autistes, ont permis de reconstruire le moment de la tétée comme un moment « d'attraction consensuelle maximum », soit un moment où le bébé, grâce au « mantèlement [1] » de ses sensations, peut commencer à percevoir la mère comme extérieure à lui, et comme la source ponctuelle externe de ses différentes sensations liées à la situation d'allaitement (le goût du lait, l'odeur du lait et de la mère, la voix de la mère, le rythme de ses mouvements, le grain de sa peau, la qualité de son portage ...) [2]. Le matériel issu du traitement psychanalytique des enfants autistes incite en effet à penser que c'est précisément parce que le bébé, dans cette situation particulière (mais sans doute aussi dans tous les moments interactifs importants et fortement investis de sa journée) parvient à articuler et à rassembler les différentes stimulations sensorielles qui émanent de l'adulte, qu'il peut commencer à percevoir celui-ci comme extérieur à lui-même (noyau primaire d'intersubjectivité), et c'est peut-être pourquoi il s'accroche tant au sein pendant la tétée, puisque ce serait le moment particulier où il commence, fugitivement, à le percevoir comme un objet extérieur à lui-même.

Et, de fait, les travaux des cognitivistes nous ont appris par ailleurs qu'un objet ne peut être perçu comme extérieur à soi, que s'il est appréhendé par au moins deux canaux sensoriels à la fois [10, 11].

Il y a donc effectivement, une convergence frappante entre ces deux séries de recherches, cognitives et psychanalytiques (puisque là où les psychanalystes parlent de « mantèlement » des sensations, les cognitivistes parlent de co-modalisation des différents flux sensoriels), convergence qui rend plausible le fait que c'est au moment de la tétée (et des autres échanges interactifs forts de sa journée) que le bébé commence à éprouver l'écart intersubjectif entre sa mère et lui, écart qui demandera ensuite à être consolidé et stabilisé.

La question de l'articulation des différents flux sensoriels en provenance de l'objet relationnel (la mère ou l'adulte qui, prend soin de l'enfant) se trouve donc au premier plan des réflexions, et les travaux des cognitivistes comme ceux des psychanalystes suggèrent que diverses fonctions du lobe temporal supérieur se trouvent bel et bien impliquées dans les processus d'accès à l'intersubjectivité.

Convergences neuro-psychanalytiques

Le lobe temporal supérieur (LTS) fait ainsi, aujourd'hui, l'objet d'un intérêt physiopathologique particulier, à la fois du point de vue de la clinique, et du point de vue

[1] Terme venant en fait du vieux français « mantelet » qui désignait la cotte de maille des soldats du moyen-âge, et qui renvoie donc conjointement aux deux notions d'enveloppement et de protection

[2] En dehors des situations de tétée, le bébé fonctionnerait au contraire en régime de « démantèlement », soit en clivant la réalité externe selon les axes de ses différentes modalités sensorielles, afin de se protéger d'un excès ou d'un trop-plein de stimulations (système pare-excitation).

de la neuro-imagerie [12], car cette zone cérébrale serait effectivement impliquée dans un certain nombre de fonctions spécifiques qui semblent en difficulté dans de nombreux cas d'autisme :

— la reconnaissance de la voix humaine, au niveau du sillon temporal supérieur du LTS, comme l'ont montré H. Gervais, F. Brunelle, N. Boddert [13].
— la perception des mouvements, au niveau de la zone occipitale du LTS
— le décodage des émotions faciales, au niveau du gyrus fusiforme du LTS [14].
— et enfin, la co-modalisation des différents flux sensoriels dont nous venons de voir l'importance quant à la possibilité de ressentir l'objet comme extérieur à soi-même, et donc quant à l'accès progressif à l'intersubjectivité.

Ces résultats de neuro-imagerie ont alors été exploités de manière simpliste et très réductrice, dans la perspective, bien évidemment illusoire, de vouloir faire de l'autisme infantile la conséquence directe et linéaire d'un dysfonctionnement du LTS, alors présenté comme la cause primaire de cette pathologie complexe. Si l'on s'abstient de toute interprétation hâtive et tendancieuse, il importe au contraire de dire que ces résultats ouvrent, enfin, la voie à un véritable dialogue entre psychanalystes et neuroscientifiques.

Ces résultats ne nous gênent en effet en rien, en tant que pédopsychiatres et psychanalystes d'enfants, et ils permettent au contraire une certaine convergence entre les données des neurosciences et celles de la psychanalyse en matière d'autisme infantile, avec l'émergence désormais possible d'une vision relativement intégrée de cette pathologie.

Nos propositions peuvent alors être condensées de la manière suivante :

— Il n'y a pas d'accès possible à l'intersubjectivité sans co-modalité perceptive, d'où l'importance de la tétée (et de ses autres équivalents interactifs) comme « situation d'attraction consensuelle maximum » selon D. Meltzer.
— Il n'y a pas de co-modalité perceptive possible sans la voix de la mère, le visage de la mère et le holding de la mère comme organisateurs de cette co-modalité perceptive, d'où l'impact délétère des dépressions maternelles et de l'expérience du « still-face [3] » sur les processus de co-modalisation.
— Ces études de neuro-imagerie plaident en faveur d'une validation expérimentale du « processus autistisant [4] » conceptualisé par J. Hochmann [15].

3. Expérience classique dans le champ de la psychologie du développement précoce, où l'on demande à la mère de garder le visage impassible au moment où son bébé la cherche des yeux pour obtenir d'elle un encouragement quant à l'exploration de son environnement. Face à l'immobilité du visage maternel qui réalise une sorte de dé-comodalisation expérimentale pour le bébé, celui-ci s'angoisse, pleure et se détourne, ce qui fait que cette expérience a pu être parfois critiquée d'un point de vue éthique, quand elle s'adresse notamment à des bébés fragiles.

4. Concept visant à souligner que l'autisme infantile n'est pas une maladie strictement endogène, mais qu'elle se co-construit et s'organise dans le cadre de dysfonctionnements interactifs ou d'une spirale transactionnelle perturbée entre le bébé et les adultes qui en prennent soin, l'origine première du dysfonctionnement pouvant se situer, selon les cas, soit du côté du bébé soit du côté de l'adulte.

— On sait, enfin, l'efficacité des anti-dépresseurs même en cas de dépression exogène réactionnelle, car à fonctionner trop longtemps en régime de deuil, se créent les conditions biochimiques de la dépression. De la même manière, à fonctionner trop longtemps hors co-modalité perceptive, peuvent peut-être se créer les conditions cérébrales de l'organisation autistique et, peut-être, les modifications du sillon temporal supérieur qui sont aujourd'hui décrites en IRM fonctionnelle, notamment.
— Le STS semble donc, finalement, être l'un des lieux importants de l'agencement cérébral de la co-modalité perceptive, d'où son importance centrale soit comme lieu de dysfonctionnement primaire, soit comme maillon intermédiaire du fonctionnement autistique [16].

CONCLUSION

Le programme « PILE » (Programme International pour le Langage de l'Enfant) implanté à l'hôpital Necker-Enfants Malades de Paris (B. Golse et V. Desjardins) apporte des arguments qui nous permettent de penser que ces dysfonctionnements temporaux peuvent être à la fois cause et conséquence de l'organisation autistique. La pathologie autistique, de l'avis de tous, psychopathologues comme neuroscientifiques, apparaît aujourd'hui comme fondamentalement hétérogène et composite [17]. Isoler le sillon temporal supérieur pour en faire le lieu d'un mécanisme intermédiaire important du déterminisme de l'autisme (via un dysfonctionnement de type neuro-développemental), ou même le lieu de l'inscription cérébrale d'éventuels désordres interactifs interdisant au sillon temporal supérieur de se structurer de manière convenable, comporte, à l'évidence, une certaine dimension réductrice. Il n'en demeure pas moins que l'articulation désormais possible entre données des neurosciences et acquis de la psychanalyse, ouvre, en matière d'autisme infantile, une piste de réflexion heuristique et sans doute prometteuse.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Stern D.N. — Le monde interpersonnel du nourrisson — Une perspective psychanalytique et développementale. *P.U.F., Coll. « Le fil rouge »,* Paris, 1989 (1ère éd.)

[2] Trevarthen C. et K.J. Aitken K.J. — Intersubjectivité chez le nourrisson : recherche, théorie et application clinique. *Devenir*, 2003, *15*, 4, 309-428.

[3] Golse B. — L'Être-Bébé (les questions du bébé à la théorie de l'attachement, à la psychanalyse et à la phénoménologie). *P.U.F., Coll. « Le fil rouge* », Paris, 2006.

Dans tous les cas, les dysfonctionnements interactifs de l'un des partenaires de l'interaction décontenancent l'autre qui, de ce fait, va répondre de manière mal adaptée en aggravant *ipso facto* les difficultés de son partenaire, et ainsi de suite, dans une spirale dangereuse à vocation auto-aggravante rapide.

[4] Golse B. et Desjardins V. — Du corps, des formes, des mouvements et du rythme comme précurseurs de l'émergence de l'intersubjectivité et de la parole chez le bébé (Une réflexion sur les débuts du langage verbal). *Journal de la psychanalyse de l'enfant*, 2004, *35* (" Langages "), 171-191.

[5] Golse B. et Simas B. — La question du rythme entre empathie(s) et intersubjectivité(s). *Spirale*, 2008*, 44*, 59-64.

[6] Simas R. et Golse B. — Empathie(s) et intersubjectivité(s) — Quelques réflexions autour de leur développement et de ses aléas, à partir d'une revue de la littérature. *La Psychiatrie de l'enfant*, sous presse, 2008.

[7] Maestro S., Muratori F., Cavallaro M.-C., Pei F., Stern D., Golse B. and Palacio-Espasa F. — Attentional Skills During the First 6 Month of Age in Autism Spectrum Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2002*, 41*, 10, 1-6.

[8] Maestro S., Muratori F., Cavallaro M.-C., Pecini C., Cesari A., Paziente A., Stern D., Golse B. and Palacio-Espasa F. — How young children treat objects and people : an empirical study of the first year of the first year of life autism. *Child Psychiatry and Human Development*, 2005, *35*, 4, 383-396.

[9] Meltzer D. *et coll*. — *Explorations dans le monde de l'autisme*. Payot, Paris, 1980.

[10] Streri A. — Voir, atteindre, toucher. P. *U.F., Coll. « Le psychologue* », Paris, 1991.

[11] Streri A. *et coll.* — Toucher pour connaître *P.U.F., Coll. « Psychologie et sciences de la pensée* », Paris, 2000.

[12] Boddaert N., Chabane N., Gervais H., Good C.D., Bourgeois M., M.-H. Plumet, Barthelemy C., Mouren M.-C., Artiges E., Samson Y., F. Brunelle, Frackowiak R.S.J. and Zilbovicius M. — Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism : a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*, 2004, *23,* 364-369.

[13] Gervais H., Belin P., Boddaert N., Leboyer M., Coez A., Sfaello I., Barthelemy C., Brunelle F., Samson Y. et Zilbovicius M. — Abnormal cortical voice processing in autism *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 8, 801-802. Neurol. 58 (3): 466-469.

[14] Robel L., K. Ennouri K., Piana H., Vaivre-Douret L., Perier A., Flament M.F. and Mouren-Simeoni M.C. — Discrimination of face identities and expressions in children with autism : same or different ? *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2004, *13*, 4, 227-233.

[15] Hochmann J. — L'autisme infantile : déficit ou défense ?, 33-55. In : *« Soigner, éduquer l'enfant autiste ? »* (sous la direction de Ph.-J. Parquet, Cl. Bursztejn et B. Golse). Masson, Coll. « Médecine et Psychothérapie », Paris, 1990.

[16] Gendry-Meresse I., Zilbovicius M., Boddaert N., Robel L., Philippe A., Sfaello I., Laurier L., Brunelle F., Samson Y., Mouren M.-C., and Chabane N. — Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann. Neurol*., 2005, *58,* 3, 466-469.

[17] Piana H., Fortin C., Noulhiane M., Golse B. et Robel L. — Intérêt de l'auto-questionnaire FAQ dans le repérage d'un endophénotype chez les parents d'enfants autistes. *L'Encéphale*, 2007, *33,* cahier 1, 285-292.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 315-316, séance du 10 février 2009

Conclusion : l'autisme, quarante ans d'expérience

Gilbert LELORD *

Ces beaux travaux sont très réconfortants pour les orateurs qui participent au renouvellement de l'autisme :

— Catherine Barthélémy et ses remarquables recherches cliniques,
— Francis Brunelle et ses images si claires et si démonstratives,
— Thomas Bourgeron qui ne se laisse pas griser par ses résultats pourtant édifiants,
— Bernard Golse qui sait tirer parti des données des neuro-sciences cognitives.

Le fait frappant qui unit ces travaux très vivants, réside dans leur cohérence. Celle-ci renforce l'expérience des cliniciens :

— pédiatres, représentés par notre président Géraud Lasfargues,
— neurologues, qui se félicitent des choix préconisés par Jean Cambier,
— et Henry Hamard, président de la commission « Handicap » de l'Académie, qui a étudié l'autisme pendant plusieurs mois, l'année passée.

Permettez-moi d'ajouter quelques remarques.

L'exposé de Catherine Barthélémy sur les thérapies d'échange et de développement déborde le cadre régional et même national.

En effet, ces thérapies se distinguent :

— aussi bien des thérapies réflexologiques (étant élève de Popov, eux-mêmes élèves de Pavlov, je m'honore de cette filiation) dont le caractère systématique risque d'engendrer des automatismes,
— que des thérapies psychanalytiques dont la doctine du désir (la « forteresse vide » n'est peut-être pas celle que son auteur avait imaginée) risque d'isoler l'enfant dans un monde à part,
— les thérapies d'échange sont nées des progrès de la physiologie de Claude Bernard, Edouard Brown-Séquard, Alfred Fessard... qui jour après jour, ont éclairé le fonctionnement du système nerveux. Elles sont donc contrôlables et évolutives. C'est ainsi que l'acquisition libre et l'imitation libre dont elles s'inspirent, ont fait l'objet de publications toutes récentes.

Une autre remarque concerne le collaboration des parents.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Longtemps méconnus, ils n'en étaient pas moins les co-organisateurs du colloque de 1985, sous l'égide de l'Inserm, du Cnrs et de l'Arapi (Association de recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations) auquel participaient Jérôme Lejeune et Didier Duché. En fait les parents connaissent l'enfant mieux que nous (Robert Debré disait : « Ecoutez les mères »). Certains spécialistes de l'autisme les désignent sous le nom de « co-thérapeutes ». Ils sont dans tous les cas des alliés précieux, compétents, motivés et efficaces.

Aujourd'hui, ils nous disent la détresse des parents âgés qui, sans aucune aide extérieure, s'occupent de leur enfant devenu adulte, et de tout son handicap. Il paraît souhaitable que l'Académie mette son poids, et vous-mêmes votre poids individuel au service de ces adultes. Des textes récents reconnaissent leur existence, mais tout reste à faire pour faire face à leurs difficultés présentes.

Ces différentes constatations montrent que la séance d'aujourd'hui est résolument orientée vers l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Lelord G. — L'exploration de l'autisme : le médecin, l'enfant et sa maman. Bernard Grasset Edit.,1998, 302 p.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 317-325, séance du 3 février 2009

COMMUNICATION

La transplantation d'organes chez le sujet âgé

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION RÉNALE. VIEILLISSEMENT. DONNEUR VIVANT. TRANSPLANTATION

Organ transplantation in old age

KEY-WORDS (Index medicus) : KIDNEY TRANSPLANTATION. AGING. LIVING DONORS. TRANSPLANTATION

Bernard CHARPENTIER *

RÉSUMÉ

Le vieillissement de la population des donneurs et des receveurs en transplantation d'organes a ouvert un nouveau champ de recherche et de pratique médicale, compte tenu du fait que la transplantation rénale est le meilleur traitement, de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal, mais reste surtout à démontrer pour les sujets âgés de plus de 65 ans. Les questions qui se posent sur le plan gérontologique dans ce type de transplantation peuvent être résumées dans les points suivants : — l'explosion quantitative de la population âgée en insuffisance rénale chronique terminale, en association avec les résultats montrant un net avantage de la transplantation par rapport à l'épuration extra-rénale en terme de survie patient, demande une augmentation de l'expertise dans ce type de transplantation chez tous les patients au-dessus de 65 ans ; — la pénurie gravissime de greffons d'origine cadavérique impose d'avoir recours à certaines solutions comme l'accroissement du pool de donneurs âgés avec comme conséquence la diminution de survie des greffons âgés par rapport aux greffons plus jeunes ; — la pénurie de greffons rénaux, en association avec des études montrant une meilleure survie de greffon à partir de donneurs vivants, familiaux ou non, induit un nombre croissant de donneurs âgés souhaitant donner un greffon rénal à un membre de leur famille. Devant ces questions, plusieurs protocoles de transplantation ont été initiés en particulier dans le cadre européen, l' « Eurotransplant Senior Program », le « Old for Old program », et le protocole « Two marginal kidneys for one recipient » dans plusieurs pays. Des efforts ultérieurs doivent être entrepris pour mieux évaluer l'efficacité et la sécurité de ces protocoles. Il est aussi très important d'améliorer l'enseignement en gérontologie pour les néphrologues et les urologues afin de donner les meilleurs soins aux patients âgés en insuffisance rénale chronique terminale.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Bernard CHARPENTIER, Néphrologie, CHU de Bicêtre — 94275 Le Kremlin-Bicêtre

SUMMARY

The aging of organ donor and recipient populations is raising new issues in kidney transplantation. Transplantation is generally considered the best treatment for end-stage renal disease (ESRD), but this remains to be demonstrated in elderly populations (>65 years). The main issues can be summarized as follows: the population of geriatric patients with ESRD is expanding rapidly, and more data are needed to determine whether transplantation confers a survival advantage, as in younger populations ; the critical shortage of cadaveric donors is leading to the use of older kidneys, which may not last as long ; and increasing numbers of older individuals wish to donate a kidney to a relative, and particularly to their spouse. Several specific programs have been launched, including the Eurotransplant Senior program, the Old for Old program and the Two Marginal Kidneys for One Recipient program. Further research is needed to evaluate the efficacy and safety of these new applications. Nephrologists and urologists caring for elderly populations with ESRD need specific geriatric training.

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population dans tous les pays développés a obligatoirement une répercussion dans la pratique médicale et très directement dans la médecine dite de « remplacement » d'organes défaillants, qu'est la transplantation d'organes. Ce vieillissement touche donc à la fois la population des receveurs d'organes et la population des donneurs d'organes qu'ils soient vivants ou décédés. Pour plus de clarté, ne sera envisagée ici que la transplantation rénale, illustrant au mieux ce phénomène car le vieillissement touche particulièrement la fonction rénale.

LE RECEVEUR ÂGÉ

La fonction rénale est très sensible au vieillissement et la perte du taux de filtration glomérulaire est de 1 ml/mn/1,73 m^2 par an au-dessus de 40 ans, le flux plasmatique rénal décline lui aussi de 80 ml/mn/1,73 m^2 par décade à partir de 40 ans [1]. L'atteinte des vaisseaux et des glomérules est prédominant, rentrant dans le cadre de la néphro-angiosclérose aggravée par des facteurs de comorbidité comme l'hypertension artérielle et le diabète, aboutissant à l'insuffisance rénale d'abord modérée puis pré-dialytique et enfin nécessitant une épuration extra-rénale [2]. Actuellement, plus de 50 % des patients en hémodialyse sont âgée de plus de 65 ans, et représentaient 4,3 % de la liste d'attente de transplantation rénale en 1990, puis 10,7 % en 2000 et enfin 10,8 % en 2008 (732 sur un total de 6 773 patients en attente sur les listes de l'Agence de la Biomédecine). Quant aux patients de plus de 70 ans, ils étaient 0,16 % en 1996, 0,68 % en 1999 et 3,1 % en 2008, soit une augmentation spectaculaire (208/6 773). Concernant les résultats de la transplantation, plusieurs études montrent que la survie des patients âgés à un an est moins bonne que dans le groupe 35-45 ans, respectivement de 89.5 % vs 96,9 %[4], d'autres que la survie corrigée des

greffons à un an est meilleure chez les sujets âgés, avec moindre incidence de rejet aigu [5, 6] et la survie des patients au-delà de 60 ans est meilleure en transplantation rénale comparée à la dialyse à partir de la deuxième année post-greffe [7]. De nombreux facteurs expliquent la surmortalité de la sur-morbidité, comme le risque infectieux qui augmente avec l'âge, ainsi que l'intolérance au glucose et surtout les cardiopathies ischémiques 6,4 fois plus fréquentes chez les receveurs de greffe rénale de 55 à 64 ans comparée à la population générale, passant à 8,6 plus fréquent chez les dialysés et 20,8 plus fréquent chez les transplantés diabétiques [9]. Dans le registre nord-américain UNOS, portant sur 8 895 patients de plus de 60 ans, la mortalité à un an est de 3,5 % pour les sujets de 18-50 ans et de 9,5 % pour ceux âgés de plus de 60 ans dans le cas d'absence de comorbidité, mais augmentant de façon importante en cas de maladie coronarienne, d'artériopathie périphérique, d'atteinte cérébro-vasculaire, d'antécédents de cancers, de bronchopathie obstructive chronique et de diabète [10, 11]. La question est donc posée de savoir si il existe des facteurs prédictifs modifiables de la survie des greffons rénaux âgés de 60 ans et plus. Dans une étude de Cardina *et al.* les facteurs « modifiables » pour la mortalité sont les antécédents de cancer et le tabagisme, ces facteurs étant aussi retrouvés pour la perte de greffons, mais associé également à un âge des donneurs supérieur à 50 ans. La comparaison hémodialyse et transplantation en matière d'espérance de vie et de la qualité de vie chez les patients de plus de 65 ans dépend également de la durée de l'attente sur la liste. En effet, deux ans d'attente aggravent la survie patients, diminuent sa qualité de vie et diminuent l'impact financier du moindre coût du transplanté comparé à l'hémodialysé, d'autant plus qu'il existe des facteurs de risque de type maladies cardio-vasculaires, le diabète et le pire étant l'association des deux.

La qualité de la vie est un paramètre très important de la décision de transplantation et dans deux études portant sur des transplantés de plus de 64 ans, la sensation général de bonne santé, la limitation de la qualité de la vie due aux problèmes émotionnels, le fonctionnement social, étaient supérieurs à ceux de la norme nationale, tandis que les fonctions physiques, la limitation due aux problèmes de santé étaient diminuées, mais globalement il existait une augmentation de la moyenne sur l'échelle de Karnofsky, passant de 66,1 à 87,5 [14, 15].

LE DONNEUR ÂGÉ

Le vieillissement de la population touche aussi la population des donneurs de greffons rénaux, qu'ils soient d'origine cadavérique ou vivante. L'utilisation de greffons « âgés » s'explique fondamentalement par la pénurie d'organes et la nécessité d'utiliser des greffons rénaux « non optimaux » et à critères élargis [16]. Par exemple, en dix années dans les statistiques de l'Agence de la Biomédecine, tandis que l'âge moyen des donneurs passait de 37 à 48 ans, les donneurs de plus de 61 ans passaient de 74 en 1996 à 595 en 2006, alors qu'était observée une stabilité des

tranches 16-45 ans et un doublement de la tranche 46-60 ans [3]. Ce phénomène est largement retrouvé à la fois au Royaume Uni (18 % des donneurs ont plus de 65 ans), aux USA (18 %) et surtout en Espagne (35 %) nation ayant le plus haut taux de prélèvements cadavériques au niveau international, la France ayant un taux de 25 % sur la période 2003-2005 de donneurs âgés de plus de 60 ans [17].

L'âge du donneur est un facteur prédictif de la survie des greffons rénaux à long terme [18, 19] et l'étude comparative de survie de greffons à cinq ans chez les receveurs jeunes de greffons provenant de donneurs âgés de 56 à 72 ans comparée à celle de donneurs jeunes montre une différence très significative (56 % vs 88 %) [20]. Ces résultats ont été confirmés dans le registre américain UNOS, où la survie des greffons rénaux en fonction de l'âge et du type de donneur (cadavérique, vivant) que la survie greffons rénaux provenant de donneurs vivants jusqu'à 64 ans était sensiblement égale à celle des donneurs décédés de moins de 55 ans (80 % à six ans sur une population de 60 000 patients), alors que les plus mauvais résultats (60 % à six ans) étaient retrouvés chez les greffons d'origine cadavérique de plus de 55 ans et les greffons d'origine vivant de plus de 70 ans [21]. Cette plus mauvaise survie de greffons est expliquée par les lésions rénales secondaires au vieillissement, mais d'autres paramètres semblent intervenir, comme le risque de rejet aigu. En effet, le risque de rejet aigu semble diminué avec l'âge, à condition que le donneur soit jeune et l'étude de De Fitjer *et al*. montre que dans l'étude des facteurs de risque de rejet aigu précoce, les trois facteurs les plus importants étaient une incompatibilité des molécules HLA de clase II (DR) supérieure ou égale à un (risque relatif à 2,28), l'âge du donneur supérieur à 50 ans (risque relatif à 1,53) et l'âge du receveur supérieur à 50 ans (risque relatif à 1.34). Il est intéressant de constater qu'expérimentalement chez le rat, les receveurs âgés ont toujours plus de macrophages infiltrants les greffons des cellules CD5+ et CD8 quelle que soit la combinaison comparé aux receveurs jeunes, ainsi que plus de cellules portant la classe II du CMH [23]. Cette anomalie est retrouvée aussi au niveau de la synthèse de cytokines comme l'IL2, l'interféron , l'IL10 et l'IL4 à un mois post-transplantation, augmentée significativement lorsque le donneur est âgé, comparé aux donneurs jeunes, l'une des explications semblant être l'augmentation de la présence de cellules dendritiques (OX62+) dans les greffons âgés [24].

LES PROGRAMMES DE TRANSPLANTATION RÉNALE UTILISANT LES GREFFONS AGÉS

Devant la pénurie de greffons et la nécessité d'utiliser des greffons « âgés », plusieurs programmes européens se sont mis en place. Tout d'abord l'« Eurotransplant senior program » où les greffons âgés de plus de 65 ans sont transplantés à des receveurs de plus de 65 ans, sans référence à la compatibilité HLA : les résultats montrent une réduction de l'ischémie froide et une diminution de la reprise retardée de la fonction du greffon, un plus haut taux de rejet aigu et des résultats en terme de survie patient

et survie greffons identiques au système « standard » de répartition des organes. Un deuxième programme a été initié dans le sud de l'Allemagne où pour éviter les effets délétères de l'immunosuppression, il a été volontairement utilisé un protocole d'immunosuppression sans anti-calcineurine, le programme appelé « old for old » pour des donneurs et des receveurs âgés, a utilisé fondamentalement l'acide mycophenolique (Cellcept R) pour l'induction et la maintenance de l'immunosuppression avec une survie patients et greffons à cinq ans de 87,6 % et 70 % respectivement [26].

Un troisième programme a été utilisé par plusieurs pays qui consiste à transplanter les deux reins d'un même donneur âgé à un seul receveur âgé chacun des reins étant implanté dans chacune des deux fosses iliaques.

L'étude française « Bigre » a utilisé des receveurs de 65 à 80 ans, transplantés avec des greffons de donneurs âgés entre 65 et 80 ans, sélectionnés en fonction de la clairance de la créatinine et de la co-morbidité, 89 patients ont été inclus avec des résultats mitigés (six patients décédés, sept pertes de fonction rénale, 22 % de perte de greffon (unilatérale) soulevant le problème des critères histologiques du greffon chez le donneur à discuter.

De la même manière, l'étude DKT (Dual Kidney Transplant), portant sur une toute petite survie de vingt patients a montré la faisabilité de la méthode, aucun patient n'étant décédé, une survie greffon à six mois de 80 % [28].

MODULATION DE L'IMMUNOSUPPRESSION CHEZ LE SUJET AGÉ

Les co-morbidités étant plus souvent rencontrées chez le sujet âgé, les risques multiples inhérents à l'immunosuppression non spécifique conduisent à adopter une conduite thérapeutique spécifique en transplantation rénale, en particulier sur le plan infectieux, où ce risque est significativement plus élevé avec l'acide mycophénolique comparé à l'Azathioprine chez les patients de plus de 55 ans [15]. La pharmacocinétique des immunosuppresseurs est probablement différente selon l'âge, ainsi que la pharmacodynamique [29], la sensibilité aux effets secondaires de l'immunosuppression augmentant avec l'âge, comme par exemple le risque osseux avec les corticoïdes, le risque vasculaire et néphrotoxique avec les anti-calcineurines et le risque infectieux avec les anti-prolifératifs. Une étude pilote chez les receveurs de plus de 50 ans a utilisé un protocole immunosuppresseur sans anti-calcineurine, utilisant une induction avec globulines anti-thymocytaire, acide mycophénolique et peu de stéroïdes, les résultants montrant une survie patients et greffon à cinq ans de respectivement 87,6 % et 69 % avec une incidence de rejet aigu de 23,6 %.

L'étude Senior citée plus haut [25], a comparé deux stratégies d'immunosuppression : induction par Ac monocloaux anti-IL2R, acide mycophénolique, introduction retardée de Tacrolimus, stéroïdes arrêtés à J7) comparée à Tacrolimus d'emblée, acide mycophénolique et stéroïdes arrêtés à J90, avec 45 % des patients ayant eu un antécédent cardiologique et 70 % un antécédent de tumeur maligne. La survie des

patients a été respectivement de 96 % et 99 % et la survie des greffons de 90 % et 88 % avec respectivement 19 % et 18 % de rejet aigu prouvé à la biopsie du greffon et une clairance de la créatinine identique dans les deux groupes de 46 ml/mn.

Il n'existe pas dans la littérature d'étude randomisée de protocoles immunosuppresseurs en cas de bi-greffe rénale, par contre les inhibiteurs de la calcineurine avec des anticorps polyclonaux anti-thymocytaires souvent utilisés [31, 32].

DISCUSSION

La prise en charge des donneurs et des receveurs âgés ouvre un nouveau champ de connaissances en transplantation rénale, où longtemps l'âge a joué comme facteur limitant et comme critère d'exclusion à ce type de thérapeutique.

Par exemple, en période post-opératoire immédiat, le receveur âgé peut être placé en atmosphère de réanimation plutôt qu'en lit de soins intensifs néphrologique conventionnel, le monitorage de la troponine sérique est souvent effectué, le remplissage liquidien et de cristalloïdes per et post-opératoire est souvent plus faible, avec monitoring cardiaque plus rapproché et une grande précaution lors de l'ablation de la sonde vésicale. Contre-balançant ces effets spécifiques, il semble que le rejet aigu soit moins fréquent chez les receveurs âgés, que la capacité fonctionnelle du greffon peut être plus faible car la demande métabolique est diminuée et que la survie attendue des greffons rénaux chez les receveurs âgés peut être plus faible car l'espérance de vie est diminuée. Il est apparue une nouvelle catégorie de perte de greffon : (patients décédés avec greffon fonctionnel) qui était inexistante auparavant.

Concernant les greffons rénaux âgés, il est évident que le rein âgé est plus vulnérable à la reprise retardée de greffon en raison des lésions d'ischémie-reperfusion, que les reins de donneurs âgés sont associés à un plus fort risque de rejet et que la réparation des lésions intra-rénales (tubulopathie, atteinte vasculaire) est moins bonne chez le rein d'un donneur âgé.

Toutes ces considérations plaident pour non seulement une excellente analyse de la fonction rénale chez le donneur âgé, en particulier cadavérique, mais aussi et surtout de l'utilisation des biopsies rénales de déclampage, posant des problèmes de technique (utilisation d'aiguille à biopsie plutôt que d'un fragment obtenu par bistouri de façon tangentielle), d'interprétation en urgence : nombre de glomérules en pain à cacheter, fibrose interstitielle, lésions vasculaires et atrophie tubulaire pouvant aboutir à un algorithme d'arbre décisionnel.

CONCLUSION

Ce type de transplantation nécessite une recherche clinique continue pour mieux étudier son efficacité et sa sécurité. D'autre part, le receveur âgé se trouve exposé au

risque infectieux, au risque tumoral, au risque cardio-vasculaire, à une réponse immunitaire différente et une exposition médicamenteuse pouvant entraîner des effets secondaires importants. Il faut donc aussi développer une recherche fondamentale sur les processus du vieillissement et surtout une meilleure formation en gérontologie pour les néphrologues et les urologues prenant en charge des patients âgés ayant une insuffisance rénale terminale.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Wesson L.G. — Physiology of the human kidney. *Grune and Stratton*, 1969, *96.*

[2] Iakazakura E., Sawabu W., Handa A., Takada A., Takeuchi J. — Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int.,* 1972, *2,* 224-230.

[3] Agence de Biomédecine — *Rapport annuel, bilan des activités, 2008*.

[4] Vivas C.A., Hickey D.P., Jordan M.L., O'Donovan R.M., Lutins J. *et al.* — Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J. Urol.,* 1992*, 147,* 990-993.

[5] Tesi R.J., Elkhammas E.A., Davies E.A., Enry M.L., Ferguson R.M. — Renal transplantation in older people. *Lancet,* 1994*, 343,* 461-464.

[6] Lufft V., Kliem V., Tusch G., Dannenberg B., Brunkhorst R. *et al.* — Renal transplantation in older adults : is graft survival affected by age ? A case control study. *Transplantation,* 2000*, 69,* 790-794.

[7] Bonal J., Cleries M., Vela E. — Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. Renal registry committee. *Nephrol. Dial. Transplant.,* 1997*, 12,* 261-264.

[8] Meier-Kriesche H.U., Oio A.O., Hanson J.A., Kaplan B. — Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int.,* 2001, *59,* 1539-1543.

[9] Lindholm A., Albrechtsen D., Frodin L., Tufveson G., Persson N.H. *et al.* — Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in scandinavia. *Transplantation,* 1995*, 60,* 451-457.

[10] Kauffman H.M., Mc Bride M.A., Cors C.S., Roza A.M., Wynn J.J. — Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation,* 2007*, 83,* 404-410.

[11] Doyle S.E., Matas A.J., Gillinghamm K., Rosenberg M.E. — Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipients. *Kidney Int.,* 2000, *57,* 2144-50.

[12] Cardinal H., Hebert M.J., Rahme E., Houde I., Baran D. *et al.* — Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int.,* 2005*, 68,* 345-351.

[13] Jassal S.V., Krahn M.D., Naqlie G., Zaltzman J.S., Roscoe J.M. *et al.* — Kidney transplantation in the elderly : a decision analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 2003, *14,* 187-196.

[14] Jofre R., Lopez-Gomez J.M., Moreno F., Sanz-Guajardo D., Valderrabano F. — Changes in quality of life after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.,* 1998*, 32,* 93-100.

[15] Johnson D.W., Herzig K., Purdie D., Brown A.M., Rigby R.J. et *al.* — A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation,* 2000*, 69,* 784-797.

[16] Curtis J.J. — Ageism and kidney transplantation. *Am. J. Transplant.,* 2006, *6,* 1264-1266.

[17] Matesanz R., Coll E., Garrido G. — Realities in organ transplantation. *Am. J. Transplant.,* 2007*, 11,* 2641-2642.

[18] Terasaki P.I., Giertson D.W., Cecka J.M., Takemoto S., Cho Y.M. — Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin. Transplant.,* 1997*, 11,* 366-372.

[19] Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Cibrik D.M., Hanson J.A., Leichtman A.B. *et al* — Relationship of recipient age and the development of chronic allograft failure. *Transplantation,* 2000, *70,* 306-310.

[20] Kumar M.S., Panigrahi D., Delil C.M., Abouna G.A., Chlana R. *et al.* — Long-term function and survival of elderly donor kidneys transplanted into young adults. *Transplantation,* 1998*, 65,* 282-285.

[21] Gill J.S., Gill J., Rose C., Zalunardo N., Landsberg D. — The older living kidney donor : part of the solution to the organ shortage. *Transplantation,* 2006, *82,* 1662-1666.

[22] De Fitjer J.W., Mallat M.J., Doxiadis I.I., Ringers J., Rosendaal F.R. *et al.* — Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 2001, *12,* 1538-1546.

[23] Pascher A., Reutzel-Selke A., Jurisch A., Bachmann U., Heidenhain C. *et al.* — Alteration of the immune response with increasing recipient age are associated with reduced long-term organ graft function of rat kidney allografts. *Transplantation,* 2003*, 76,* 1560-1568.

[24] Reutzel-Selke A., Jurisch A., Denecke C., Pascher A., Martins P.N. *et al.* — Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int.,* 2007, *71,* 629-636.

[25] Frei U., Noeldeke J., Machold-Fabrizzi V., Arbogast H., Margreiter R *et al.* — Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients — A 5 year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am. J. Transplant.,* 2008*, 8,* 50-57.

[26] Land W. — Ageing and immunosuppression in kidney transplantation. *Exp. Clin. Transplant.,* 2001, *2,* 229-237.

[27] Hourmant M. — Communication personnelle.

[28] Stratta R.J., Sundberg A.K., Rohr M.S., Farney A.C., Harmann E.L. *et al.* — Optimal use of older donors and recipients in kidney transplantation. *Surgery,* 2006, *39,* 324-333.

[29] Wu K.H., Cui Y.M., Guo J.F., Zhou Y ; Zhai S.D. *et al.* — Population pharmacokinetics of cyclosporine in clinical renal transplant patients. *Drug Metabolism Dispos.,* 2005, *33,* 1268-1275.

[30] Arbogast H., Huckelheim H., Schneeberger H., Illner W.D., Tarabichi A. *et al.* — A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression in elderly patients of renal allografts from elderly cadaver donors : long term results from a prospective single center trial. *Clin. Transplant.,* 2005, *19,* 309-315.

[31] Furian L., Baldan N., Margani G., Ekser B., Silvestre C. *et al.* — Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in dual kidney transplantation from elderly donors. *Clin. Transplant.,* 2007*, 21,* 57-62.

[32] Cruzado J.M., Bestard O., Riera L., Torras J., Gil-Vernet S. *et al.* — Immunosuppression for dual kidney transplantation with marginal organs : the old is better yet. *Am. J. Transplant.,* 2007, *7,* 639.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

Vous avez évoqué des limites d'âge à l'efficacité de la transplantation rénale. Existe-t-il des recommandations sur ce point, internationales ou nationales, par exemple de l'Agence de la Biomédecine ?

Non, aucune instance n'a pris ce genre de recommandations, en laissant aux équipes la responsabilité de faire ce choix après information minutieuse des receveurs.

M. Patrice QUENEAU

Le panorama européen que vous avez permet-il de mieux préciser les '' bonnes pratiques '' des traitements immunosuppresseurs chez les transplantés très âgés ? De même, y a-t-il des variantes importantes concernant ces protocoles de traitements immunosuppresseurs suivant les pays ? Si oui, lesquelles ? Schématiquement, les posologies, les durées de ces traitements sont-elles comparables ou, au contraire, différentes entre les pays, chez les transplantés très âgés ?

Malheureusement, il n'existe pas « d'Europe de la transplantation », mais se font jour des tendances thérapeutiques qui ressemblent effectivement à « des bonnes pratiques » issues de l'expérience et de la littérature. D'autre part, existent aussi des variantes de pays à pays comme par exemple l'absence de traitement d'induction en Allemagne et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs les moins coûteux en Grande Bretagne. En fin de compte, malgré un rapprochement des pratiques thérapeutiques, de grandes variations persistent dans des créneaux très spécifiques comme la transplantation chez le sujet âgé.

M. Yves CHAPUIS

Comme vient de le dire dans un brillant exposé, très dense, Bernard Charpentier, il s'agit d'une étude expérimentale, dont les données actuelles viennent de publications étrangères et qui par certains côtés interpellent l'éthique. Je pense notamment à la question que soulèverait pour un donneur vivant âgé de plus de 70 ans, son avenir sur le plan vital, en sachant qu'indépendamment du risque opératoire accru, l'hypertrophie rénale compensatrice et le capital néphronique sont affaiblis par l'âge. On peut s'interroger aussi sur l'opportunité d'une orientation dans la transplantation rénale d'une politique « old for old » dans la mesure où, des donneurs en état de mort encéphalique de plus de 65 ans peuvent faire bénéficier des sujets plus jeunes de leurs reins et par conséquent réduire la pénurie. Je rappelle à cet égard que dans notre pays 50 % seulement des patients en liste d'attente peuvent espérer être greffés, que l'âge moyen de ces derniers est de 47 ans et que le nombre annuel de retransplantations augmente. En face de cette situation il y a environ 18 % d'impossibilité de prélèvements et 28 % de refus, refus qui s'expriment d'ailleurs bien davantage chez des personnes de moins de 60 ans. En d'autres termes peut-on se demander si, mis à part les aspects logistiques et économiques ainsi soulevés, l'orientation vers une catégorie d'âge jusqu'alors écartée, parfois avec une certaine souplesse, ne mérite pas une réflexion particulière ?

Comme les deux autres questions, celle-ci est très pertinente et effectivement pose un problème de faisabilité, de résultat, d'évaluation et d'éthique... Avec trois paradigmes : dans un système de ressources rares, comme le don d'organe, quelle population doit être la plus aidée ? On pourrait répondre : les plus jeunes et la pédiatrie en particulier et c'est ce qui a été fait par l'Agence de Biomédecine. D'autre part, à qui doit être allouée la catégorie des greffons « à critères élargis » dont les organes âgés dont la survie est moins bonne ? La réponse n'est pas claire : receveur ayant une trop longue attente ? Population très motivée pour la transplantation malgré les risques ? Enfin, les receveurs âgés qui risquent effectivement de rentrer dans la catégorie « malade décédé avec greffon fonctionnel », catégorie toute nouvelle et inconnue jusqu'alors, pose un problème éthique mais aussi financier et de qualité de vie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 327-338, séance du 17 février 2009

COMMUNICATION

Les hormones thyroïdiennes, action sur le myocarde

MOTS-CLÉS : HORMONES THYROÏDIENNES. PRÉCONDITIONNEMENT ISCHÉMIQUE. REMODELAGE VENTRICULAIRE. EXPERIMENTATION THÉRAPEUTIQUE HUMAINE. CARDIOLOGIE

Thyroid hormones and their action on the myocardium

KEY-WORDS (Index medicus) : THYROID HORMONES. ISCHEMIC PRECONDITIONING. VENTRICULAR REMODELING. THERAPEUTIC HUMAN EXPERIMENTATION. CARDIOLOGY

Dennis V. COKKINOS *, Constantinos PANTOS**

RÉSUMÉ

Les hormones thyroïdiennes sont étroitement liées à la structure et à la fonction cardiaque. Nous en avons étudié les effets pendant prés de quinze ans sur plusieurs modèles expérimentaux : — L'administration de triïdothyronine, T3, obtenue chez le rat pendant quatorze jours augmente la tolérance à l'ischémie globale sur cœur isolé tandis que la capacité du myocarde à répondre à un pré-conditionnement ischémique, PI, est maintenue. — L'hypothyroïdie obtenue expérimentalement chez le rat par l'administration de propylthiouracile pendant vingt et un jours augmente de façon considérable la tolérance à trente minutes d'ischémie globale du cœur isolé, mais le cœur hypothyroïdien a perdu sa capacité à répondre à un PI. — Après un infarctus obtenu par ligature de l'artère coronaire gauche, le myocarde est protégé contre une ischémie globale bien que sa contractilité soit globalement réduite. L'administration de T3 pendant deux et treize semaines améliore de façon significative la contractilité, diminue le remodelage et l'index de sphéricité. — L'administration de « Tumor — nécrosis factor » alpha, TNF-alpha , à des cellules de rat néonatales en culture a des effets délétères qui sont prévenus par l'administration conjointe de T3. Cet ensemble de travaux démontre de façon concordante que les hormones thyroïdiennes ont, sur le plan cardiovasculaire, des effets thérapeutiques cardioprotecteurs potentiels en particulier en matière de protection et de remodelage cardiaque.

SUMMARY

Thyroid hormones are closely related to cardiac structure and function. We have been studying their effects for over 15 years in various experimental models : — Daily triïdothy-

* Département de Cardiologie, Centre Onassis de Chirurgie Cardiaque, 356, Sygrou Avenue, Athènes 17 674 — Grèce, e-mail : cokkino1@otenet.gr

** Département de Pharmacologie, Ecole de Médecine, Université d'Athènes, Mikras Asias 75, Athènes — 11 527, Grèce

Tirés à part : Professeur Denis COKKINOS, même adresse

Article reçu le 23 octobre 2008, accepté le 24 novembre 2008

ronin (T3) administration to rats for 14 days improves the ability of the isolated heart to tolerate ischemia, without abolishing the capacity for ischemic preconditioning (IP). — When hypothyroidism is induced in rats by administering propylthiouracil for 21 days, the isolated heart is markedly more tolerant of 30 min of global ischemia but can no longer undergo IP. — After myocardial infarction induced in rats by left coronary artery ligation, the post — infarct heart is protected against global ischemia but its contractility is reduced. T3 administration for 2 and 13 weeks significantly improves contractility and reduces both remodeling and the sphericity index. — TNF exposure delays cultured neonatal rat myocyte elongation (maturation), and this effect is prevented by concomitant T3 administration. — Thus, thyroid hormones offer valuable insights into cardiac structure and function and may have therapeutic potential in patients with cardiovascular disease.

INTRODUCTION

Historiquement les relations entre cœur et thyroïde ont été décrites pour la première fois par Ginsberg en 1931 [1], qui postulait en effet que les désordres de la thyroïde avaient une origine cardiaque. L'hypothyroïdie sub-clinique touche environ 4 à 10 % de la population générale [2]. L'amiodarone, par exemple, qui est un médicament dont la prescription est extrêmement répandue, s'accompagne d'une hypothyroïdie dans près de 25 % des cas [3] et d'hyperthyroïdie dans environ 3 % des cas [4]. Très récemment dans une meta-analyse, Ochs *et al* ont montré que à, la fois l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie étaient associés à une augmentation de la mortalité cardiaque [5].

Les effets myocardiques de la glande thyroïde passent par la triiodothyronine, T3, qui agit elle-même par l'intermédiaire de deux types de récepteurs, TR, TR alpha et TR bêta. Ces deux récepteurs sont des récepteurs nucléaires qui agissent comme des facteurs de transcription [6, 7]. L'activation du récepteur alpha1 augmente la synthèse de l'isoforme alpha de la myosine, elle est aussi responsable d'environ 30 % de la thermogenèse obligatoire [8]. De plus ce récepteur, en l'absence de T3, devient un apo-récepteur, et, de ce fait, l'isoforme TR alpha 1 en l'absence de ligand peut réprimer sa propre transcription [9]. Le récepteur TR alpha 2 a un effet bloquant sur le récepteur TR alpha 1. L'activation du récepteur TR bêta 1 accroît l'activité des gènes codant pour l'isoforme bêta de la myosine et pour la calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique, de plus elle augmente le catabolisme du cholestérol. Il existe également un récepteur TR bêta 2 qui possède un effet « feedback » au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse en inhibant l'activité du récepteur TR beta 1 [10]

Nous avons étudié la relation entre les hormones thyroïdiennes et le myocarde pendant de nombreuses années [7, 11-14, 16-18, 20, 21, 23, 24]. Nous ne décrirons ici que les résultats les plus significatifs.

MÉTHODES

Cette méthodologie est basée sur une expérience de quinze années. Le modèle animal employé est le rat Wistar adulte.

Influence de la fonction thyroïdienne sur le système cardiovasculaire du rat

Hyperthyroïdie

Les effets cardiovasculaires de l'administration de T3 (25 μg/100 g $^{-1}$ poids corporel) pendant quatorze jours (THYR, N=9) ont été étudiés par comparaison avec seize animaux contrôles (C). La concentration plasmatique en T3 et en T4 a été mesurée par radioimmunofluorescence dans le sang obtenu de l'aorte après sacrifice. Après sacrifice les cœurs ont été montés et perfusés par voie coronaire selon Langendorff en utilisant un ballonnet intra-ventriculaire gauche pour mesurer la contractilité. Le préconditionnement ischémique, PI, a été obtenu au moyen de deux cycles d'ischémie successifs, le premier de trois minutes, le second de cinq minutes [13, 14] (Tableau 1). Le PI est un phénomène décrit pour la première fois en 1986 par Murry et coll [15]. Ces auteurs ont en effet démontré qu'une à trois brèves applications d'ischémie protège le myocarde contre une ischémie ultérieure de plus grande durée (20-30 minutes), ce dont témoignent à la fois une meilleure contractilité post-ischémique et une réduction de l'étendue de la nécrose myocardique.

Hypothyroïdie

Il est obtenu par l'administration de propylthiouracil dans l'eau, à une concentration finale de 0,05 % pendant vingt et un jours aux neuf animaux (HYPO) comparés aux sept contrôles (C), à la suite de quoi le protocole de l'ischémie globale a été employé [16]. Nous avons aussi essayé de preconditionner les cœurs de six rats contrôles et de sept rats hypothyroïdiens, (Tableau 1).

Le modèle d'infarctus expérimental chez le rat

L'infarctus est produit par une ligature de l'artère coronaire gauche [17] selon la technique de Marc et Janice Pfeffer [19]. La fonction myocardique a été mesurée en échocardiographie (Sonosite 180 plu 7 MHz), à deux et treize semaines avant le sacrifice des animaux [17-19].
Nous avons étudié trois groupes de huit à dix animaux chacun : groupe contrôle (SHAM), infarctus expérimental sans T3 (MI-C) et infarctus expérimental avec T3 (MI-T3). Dans le groupe MI-T3, les animaux ont reçu 4 μg T3 et 16 μg T4 par jour pendant deux et treize semaines, (Tableau 2).

Cardiomyocytes isolés

Finalement, certaines des conclusions obtenues *in vivo* ont été testées sur des cardiomyocytes culturés de rats nouveaux-nés isolés. Les cellules ont été d'abord mises en culture dans un milieu F10 composé de 10 % de sérum équin et de 10 % de sérum bovin pendant 18-22 heures. Ensuite, le milieu a été replacé par un milieu sans addition de sérum, composé de 10 μg/ml d'insuline, 10 μg/ml de transférine/sélénium, 0,2 % BSA et 20 μg/ml acide ascorbique, pendant 72 heures. Nous avons étudié des séries contrôles en présence de TNF-alpha 20ng/ml, puis, ensuite, avec du TNF-alpha associé à T3 (100nm) [20].

Tableau 1. — Effets anti-ischémiques et influence du préconditionnement ischémique sur la fonction myocardique après 20 (cœurs hyperthyroïdiens) ou 30 minutes d'ischémie (cœurs hypothyroidiens) suivie de 45 minutes de reperfusion. Cœur isolé perfusé selon Langendorff [13, 22].

Groupes experimentaux

Measurements	C (n=16)	C-PI (n=16)	THYR (n=9)	THYR-PI (n=14)	C (n=7)	C-PI (n=6)	HYPO (n=9)	HYPO-PI (n=7)
LVDP mmHg	103.3 (3.8)	99.0 (4.1)[a]	125.7 (6.3)[b]	125.7 (7.0)[b]	119.0 (5.6)	111 (3.3)	95.0 (2.9)[b]	92 (3.0)[b]
LVDP %	38.2 (3.9)	58.8 (3.2)[a]	38.1 (6.2)[b]	69.0 (2.6) [a]	13.3 (2.5)	25.7 (4.1)[a]	69.2 (10)[b]	59.5 (11)[b]
LVED P45 mmHg	77.1 (5.6)	77.1 (5.6)[a]	69.0 (2.6)	36.0 (5.5)[a,b]	72.5 (5.8)	40.3 (4.0)[a]	21.0 (3.8)[b]	23.0 (4.6)[b]

a : $p < 0.05$ vs non-PI
b : $p < 0.05$ vs C

Abréviations

C: Rats contrôles
HYPO: Rats hypothyroidiens
THYR : Rats hyperthyroïdiens recevant T3
PI: Preconditionnement ischémique
LVDP: Pression développée du ventricule gauche, valeur basale.
LVDP % : pourcentage post-ischémique de la valeur pre-ischémique.
LVEDP 45: Pression telédiastolique du ventricule gauche après 45 min de reperfusion.
Valeur moyenne (SEM)

Analyse statique

Les données sont exprimées en moyenne ± erreur standarde. Les tests unpaired — t et Mann Whitney sont employés. Une valeur de $p<0.05$ a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

Effets du statut thyroïdien sur la cardioprotection et le PI (Tableau 1)

Effets de l'administration de T3

L'administration de T3 pendant quatorze jours aux rats augmente la tolérance à une ischémie globale (arrêt total de perfusion) qui a été exercée sur le cœur isolé pendant vingt et trente minutes (données non montrées). Cette ischémie globale est suivie d'une période de reperfusion de quarante-cinq minutes (rétablissement de perfusion) en comparaison aux animaux contrôles. Cette augmentation de la tolérance est associée à la fois à une augmentation de l'expression basale des Heat-Shock

Proteins, HSP, 27 et 70, dans le cytosquelette, et à une augmentation de leur degré de phosphorylation par 1,5 et 1,85 fois respectivement qui ont un effet cardioprotecteur, et à une diminution de la phosphorylation (qui signifie leur activation) des kinases JNK 1,4 fois moins élevée et MAP kinase (K) p38 1,9 fois mois élevée [21].

Hypothyroïdie

— Nous avons soumis les cœurs de sept rats contrôles et de neuf rats rendus hypothyroïdiens à trente minutes d'ischémie globale. Les cœurs des rats hypothyroïdiens résistent à trente à quarante minutes d'ischémie globale, alors que cette même ischémie est responsable d'un dysfonctionnement myocardique sévère avec nécrose chez les animaux contrôles [16].

— Nous avons par ailleurs répété la même expérience avec six contrôles et sept rats hypothyroïdiens mais après quatre cycles de cinq minutes de PI (Tableau 1). Bien que l'hypothyroïdisme confère un certain degré de protection contre l'ischémie-reperfusion, ni les pressions diastoliques (LVDP %), ni les pressions télédiastoliques (LVEDP %), ne sont améliorées par le PI chez les rats hypothyroïdiens. Les concentrations de lactate déshydrogénase, LDH, un indicateur de nécrose myocardique plasmatique (données non montrés), ne sont pas non plus améliorées par le traitement. Les concentrations des deux kinases, MAPK p38 et JNK sous leur forme phosphorylée diminuent de trois et quatre fois, respectivement, chez les animaux hypothyroïdiens, mais ces concentrations ne sont pas modifiées par le PI. Par contre, chez les animaux témoins, non hypothyroidiens, le PI réduit les concentrations de MAPK p38 et de JNK sous leur forme phosphorylée de 1,8 et 2,5 fois respectivement. Ainsi, ces kinases qui sont diminuées chez les animaux hypothyroïdiens, ne sont pas modifiées par le PI [22].

Effets de l'hormone thyroïdienne sur la fonction myocardique après un infarctus (Tableau 2)

Sur un plan moléculaire, après un infarctus du myocarde on observe dans le myocarde non infarci une augmentation de l'expression de l'isoforme bêta de la chaîne lourde de la myosine [23]. Par ailleurs :

— La concentration plasmatique en T3 ne change pas à la seconde semaine qui suit un infarctus, alors qu'elle est significativement diminuée à la treizième semaine : 0,95 ± 0,05 nM dans le groupe SHAM, 0,66 ± 0,04 dans le groupe MI et 1,75 ± 0,17 dans le groupe MI-T3 [19, 23].

— Deux semaines après l'infarctus, le myocarde devient plus tolérant à l'ischémie/reperfusion (sur cœur isolé) [24], et témoigne déjà d'une réexpression du programme fœtal avec augmentation de l'isoforme bêta de la myosine et une diminution de l'isoforme alpha.

— Par ailleurs, treize semaines après un infarctus, nous avons mis en évidence une surexpression de TR alpha 1 et une diminution de la concentration myocardique de TR bêta 1. Lorsque la concentration plasmatique de T3 est abaissée, le

Tableau 2. — Données échocardiographiques et biologiques (expression des récepteurs thyroïdiens, isoformes de la myosine et SERCA/PLB deux [18] et 13 semaines [19] après un infarctus du myocarde expérimental. Effets de l'administration d'hormone thyroïdienne. Valeur moyenne (SEM) MI: infarctus du myocarde. MI-THYR: infarctus traité à l'hormone thyroïdienne

	2 semaines			13 semaines		
LV	SHAM (n=10)	MI (n=10)	MI-THYR (n=10)	SHAM (n=8)	MI (n=10)	MI-THYR (n=9)
LVIDd (mm)	6.7 (0.3)	9.2 (0.26)[a]	8.8 (0.3)[c]	6.4 (0.6)	9.4 (4.3)[h]	9.0 (4.6) [g]
LVIDs (mm)	4.2 (0.5)	8.1 (0.4) [a]	7.1/(0.5) [c]	4.2 (0.6)	8.5 (4.3) [h]	6.95 (5.6) [g]
PWV (mm/s)	35.4 (8.8)	21.7 (6.9) [a]	33.9 (5.0) [d]	27.0 (1.0)	22 (4.3) [h]	39 (5.0) [g]
EF %	71.5 (6.8)	30.0 (6.0) [a]	45.8 (4.9) [e]	70.9	30 (4.3) [h]	50.5(5.6) [g]
αMHC %	52	34[g]	71 [c]	41	8 [h]	82 [g]
βMHC %	48	66	29	59	92	18
SERCA/PLB	1.0 (0.2)	1.1 (0.1)	2.1 (1.0)[g]	0.9(0.1)	0.6 (0.1) [h]	1.1 (0.2)[g]

a : p = 0.0001 vs SHAM
b : p. = 0.0001 vs SHAM, p. = 0.035 vs MI
c : p. = 0.0001 vs SHAM, p. = 0.001 vs MI
d : p. = 0.001 vs SHAM
e : p. = 0.005 vs MI
f : p. = 0.001 vs SHAM and MI
g : p. = 0.05 vs SHAM and MI
h : p. = 0.05 vs SHAM

Abréviations

LVIDd — Diamètre diastolique du ventricule gauche.
DVIDs — Diamètre systolique du ventricule gauche.
PWV — Vélocité de paroi postérieure du ventricule gauche.
EF — Fraction d'éjection du ventricule gauche.
MHC — Chaîne de myosine lourde.
SERCA — Kinase de sarcoplasme réticulaire.
PLB — Phospholamban.

récepteur TR alpha1 devient un aporécepteur et exerce une action auto-inhibitrice [9]. Le myocarde après un infarctus exprime donc une forme d'hypothyroïdie tissulaire, ce qui est un fait nouveau.

— L'administration de T3 et T4 pendant les treize semaines qui suivent un infarctus expérimental chez le rat augmente la concentration myocardique en isoforme alpha de la myosine et réduit l'importance du remodelage myocardique comme en témoignent une meilleure fraction d'éjection du ventricule gauche (Tableau 2) et une réduction de la sphéricité (1,98 ± 0,03 SHAM, 1,52 ± 0,05 MI, 1,72 ± 0,02 MI-T3 p=0.05) [18, 19].

Effets de T3 sur des préparations de cardiocytes isolées

La présence de « tumor nécrosis factor » (TNF) alpha dans le milieu de cultures de cardiocytes néonataux altère l'aptitude de ces cellules à modifier leur forme en s'allongeant, propriété essentielle à la maturation (Fig. 1). L'administration de T3

restaure cette capacité et s'oppose donc aux effets nocifs de TNF alpha, les cellules reprennent ainsi une forme allongée (Figure 1). Par ailleurs, T3 renverse la diminution de TR-bêta1 produite par TNF-alpha : 55 % ± 5 dans TNF-alpha vs Contrôle, 90 % ± 10 dans TNF-alpha associé à T3 [20].

DISCUSSION

Les effets cardioprotecteurs de l'administration de T3 et de l'hypothyroïdie

Nous avons été les premiers à décrire les effets cardioprotecteurs de l'administration de T3, et avons attribué ces effets aux propriétés cardioprotectrices sur cœur isolé de la HSP-27 et de HSP-70 ainsi qu'à l'atténuation des effets délétères de la JNK et de la MAPK p38 [11, 21], ces kinases ont des effets myocardiques délétères en activant le processus apoptotique.

Les effets cardioprotecteurs de l'hypothyroïdie peuvent être attribués à l'élévation du glycogène myocardique, à l'augmentation de la Proteine Kinase C epsilon protectrice ainsi qu'à la réduction de JNK, qui est pro-apoptotique durant l'ischémie/reperfusion. Nous avons néanmoins été surpris d'observer que les cœurs de rats hypothyroidiens ne pouvaient pas être pre-conditionnés. Des observations comparables ont été faites chez les prématurés [25] et dans le diabète sucré [26]. Ces conditions sont caractérisées par une prédominance myocardique de l'isoforme bêta de la myosine par rapport à l'isoforme alpha laquelle est normalement prédominante chez le rat adulte.

Études sur le myocarde post-infarctus

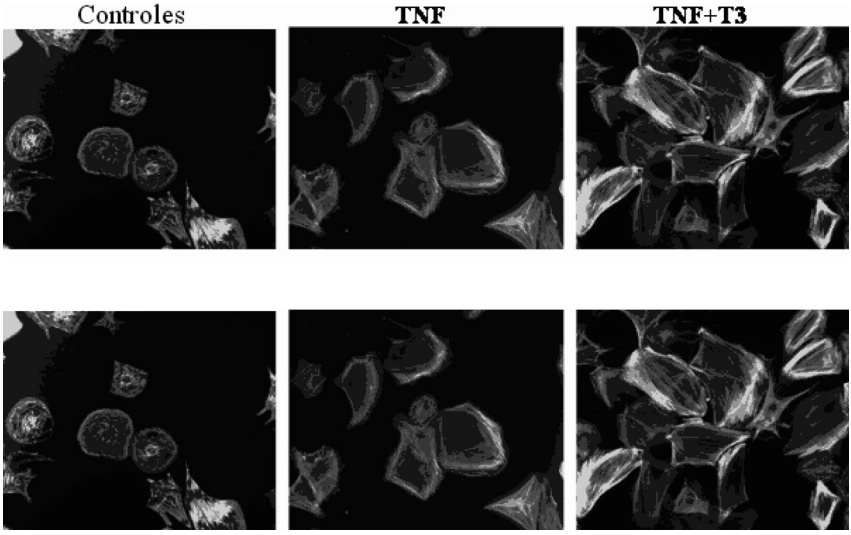
Après infarctus du myocarde, il y a remodelage myocardique et diminution de la fonction. Il a été par ailleurs démontré que, dans la zone non infarcie entourant l'infarctus proprement dit, il y avait à la fois reprogrammation fœtale et accroissement de la tolérance à l'ischémie. Nous avons trouvé que l'administration de T3 prévenait le remodelage myocardique, une donnée qui est en accord avec ce qu'avait déjà montré Mahaffey *et coll* [27] chez le lapin.

Les données de Kuzman *et coll* [28] corroborent également assez bien nos propres résultats : ces auteurs ont en effet trouvé que T3 active l'Akt, lequel exerce une action protective contre la mort cellulaire. Il est aussi important de souligner que chez des rats SHRs (spontanément hypertendus) en insuffisance cardiaque T3 et T4 augmentent l'épaisseur de la paroi et réduisent le diamètre de la chambre, c'est-à-dire qu'ils inhibent le remodelage et reversent le programme génétique fœtale [29].

Remodelage des cellules neo-natales isolées

Les effets de TNF-alpha ont été démontrés pour la première fois par notre groupe. La mise en évidence du fait que T3 s'oppose aux effets de TNF-alpha sur la maturation morphologique de cellules isolées requière de nouvelles études. Kelly et Smith ont aussi décrit que les cytokines déprime la contractilité myocardique [30].

FIG. 1. — Le traitement pa tri-iodothyronine (T3) accélére la différentiation cellulaire cardiaque en inhibant les effets de TNF-alpha (TNF), aux cardiocytes néonataux.



Contrôles : Les cellules ont une forme ronde.

TNF : sous TNF-alpha, les cellules deviennent polygonales et plus grandes que les cellules contrôles.

TNF + T3 : Sous T3, les cellules prétraitées par le TNF-alpha restent aussi grandes mais changent de forme et deviennent fusiformes et allongées.

CONCLUSION

Nous pensons que les hormones de la glande thyroïde, parce qu'elles modifient profondément la structure, le métabolisme et la fonction myocardique permettent de mieux comprendre la physiopathologie des dysfonctionnements myocardiques. Il existe ainsi plusieurs autres situations — cœur prématuré, cœur post-infarctus, diabète — qui produisent une situation comparable à celle observée dans l'hypothyroïdie [12]. L'inhibition de ce mécanisme par la thyroïde ou par ses analogues pourrait ouvrir la voie à une nouvelle approche thérapeutique de la cardioprotection.

BIBLIOGRAPHIE

[1] GINSBERG A.M. — The historical development of the present conception of cardiac conditions in exophtalmic goiter. *Ann. Intern. Med.*, 1931, *5*, 505-17.

[2] COHEN-AUBART F., JUBLANC C., CHICHE F. *et al.* — L'hypothyroïdie infraclinique: facteur de risque cardiovasculaire? *Arch. Mal. Cœur Vx.*, 2007, *100*, 213-216.

[3] Harjai K.J., Licatta A.A. — Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann. Intern. Med.*, 1997, *126*, 63-73.

[4] Osmar F., Franklyn J.A., Sheppard M.C. *et al.* — Successful treatment of amiodarone — induced thyrotoxicosis. *Circulation*, 2002, *105*, 1275-77.

[5] Ochs N., Auer R., Bauer D., Nanchen D. *et al.* — Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann. Intern. Med.*, 2008, *148*, 832-845.

[6] Kahaly G.J., Dillman W.H. — Thyroid hormone action in the heart. Endocrine Rev., 2005, *26*, 704-28.

[7] Pantos C., Malliopoulos V., Varonos D.D. *et al.* — Thyroid hormone and phenotypes of cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.*, 2004, *99*, 101-120.

[8] Silva J.E. — The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern. Med.*, 2003, *139*, 205-13.

[9] Zhang J., Lazar M.A. — The metabolism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.*, 2000, *62,* 439-66.

[10] Kinugawa K., Yonekura K., Ribeiro R.C. *et al.* — Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ. Res.*, 2001*, 89*, 591-598.

[11] Pantos C., Mourouzis I., Xinaris C.H., Cokkinos D.V. — Thyroid hormone and myocardial ischaemia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2008, *109*, 314-322.

[12] Pantos C., Mourouzis I., Xinaris C.H., Papadopoulou-Daifoti Z., Cokkinos D. — Thyroid hormone and " cardiac metamorphosis ": Potential therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.*, 2008, *118*, 277-294.

[13] Pantos C., Malliopoulou V., Mourouzis I. *et al.* — Long-Term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. *Thyroid*, 2002, *12,* 325-329.

[14] Pantos C., Cokkinos D., Tzeis S. *et al.* — Hyperthyroidism is associated with preserved preconditioning capacity but intensified and accelerated ischaemic contracture in rat heart. *Bas. Res. Cardiol.*, 1999, *94*, 254-260.

[15] Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. — Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1988, *74*, 1124-36.

[16] Pantos C., Malliopoulou V., Mourouzis I. *et al.* — Propylthiouracil-induced hypothyroidism is associated with increased tolerance of the isolated rat heart to ischaemia-reperfusion. *J. Endocrinol.*, 2003, *178*, 427-435.

[17] Pantos C., Mourouzis I., Markakis K., Tsagoulis N., Panagiotou M., Cokkinos D.V. — Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res. Cardiol.*, 2008,*103*, 308-18.

[18] Pantos C., Mourouzis I., Markakis K. *et al.* — Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 2007, *32*, 333-339.

[19] Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fletcher P.J. *et al.* — Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am. J. Physiol.*, 1991, *260*, 1406-1414.

[20] Pantos C., Xinaris C., Mouropuzis I., Kokkinos A.D., Cokkinos D.V. — TNF-α administration in neonatal cardiomyocytes is associated with differential expression of thyroid hormone receptors: A response prevented by T3. *Horm. Metab. Res.*, 2008, 401-4.

[21] Pantos C.I., Malliopoulou V.A., Mourouzis I.S. *et al.* — Long-term thyroxine administration increases heat stress protein-70 mRNA expression and attenuates p38 MAP kinase activity in response to ischaemia. *J. Endocrinol.*, 2001, *170*, 207-215.

[22] Mourouzis I., Dimopoulos A., Saranteas T.H. — Ischemic preconditioning fails to confer additional protection against ischemia — reperfusion injury in the hypothyroid rat heart. Physiological Research in press.

[23] Pantos C., Mourouzis I., Saranteas T. *et al.* — Thyroid hormone receptors alpha 1 and beta 1 are downregulated in the post-infarcted rat heart: consequences on the response to ischaemia-reperfusion. *Basic Res. Cardiol.*, 2005, *100*, 422-432.

[24] Pantos C., Mourouzis I., Dimopoulos A. *et al.* — Enhanced tolerance of the rat myocardium to ischemia and reperfusion injury early after acute myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.*, 2007, *102*, 327-33.

[25] Awad W.I., Shattock M.J., Chambers D.J. — Ischemic preconditioning in immature myocardium. *Circulation*, 1998, *98*, II 206-II 213.

[26] Tosaki A., Engelman D.T., Engleman R.M. *et al.* — The evolution of diabetic response to ischemia /reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardovasc. Res.*, 1996, *31*, 526-36.

[27] Mahaffey K.W., Raya T.E., Pennock E. *et al.* — Left ventricular performance and remodeling in rabbits after myocardial infarction: effects of a thyroid hormone analogue. *Circulation*, 1995, *91*, 794-801.

[28] Kuzman J., Gerdes M., Kobayaski S. *et al.* — Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *J. Molec. Cellul. Cardiol.*, 2005, *39*, 841-844.

[29] Thomas T.A., Kuzman J.A., Anderson B.E. *et al.* — Thyroid hormones induce unique and potentially beneficial changes in cardiac myocyte shape in hypertensive rats near heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Physiol.*, 2005, *288*, H2118-H2122.

[30] Kelly R.A., Smith T.W. — Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*, 1997, *95*, 778-781.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Vous avez parfaitement démontré l'augmentation de la tolérance à l'ischémie du cœur isolé du rat rendu hypothyroïdien. Le Professeur Lenègre avait proposé le recours aux antithyroïdiens de synthèse voire à l'iode radioactif chez les souffrants d'angor, invalidant aux médicaments de l'époque. Vous avez également l'effet bénéfique de l'hormone thyroïdienne sur la contractilité myocardique. Ne pensez-vous pas que l'administration de l'hormone thyroïdienne, chez l'hypothyroïdien doive s'effectuer sous couverture d'un médicament bétabloquant ?

Merci pour votre question si pertinente. Jean Lenègre en Europe et Blumgart et Jaffe aux Etats-Unis avaient déjà proposé ce traitement à la place de β-bloquants, inexistants à cette époque, afin de diminuer la fréquence et la contractilité cardiaque. En effet, il y a un paradoxe : incapable de produire de préconditionnement ischémique, le cœur hypothyroïdien n'arrive pas à se protéger face au stress majeur. Malheureusement, l'hypothyroïdie augmente à la fois le taux du cholestérol et la rigidité artérielle. Il s'ensuit, surtout après l'introduction de β-bloquants et la revascularisation coronaire que ce traitement a été peu à peu abandonné. Le traitement du patient hypothyroïdien doit, comme vous le soulignez, être commencé en utilisant de faibles doses d'hormones thyroïdiennes, et aussi, si nécessaire, sous couverture des β-bloquants.

M. Pierre GODEAU

L'effet favorable des hormones thyroïdiennes sur le myocarde que vous avez bien mis en évidence semble en première analyse en contradiction avec les idées reçues. N'est-ce pas un problème de doses ? Vous avez utilisé des doses physiologiques mais qu'en est-il des doses plus élevées ?

En fait, il est très difficile de déterminer la posologie à utiliser chez l'homme à partir de celle utilisée chez le rat. Tous les auteurs suggèrent l'emploi, en clinique humaine, de doses limitées. Une cardiomyopathie réversible chez les patients hyperthyroïdiens a été décrite : leur fraction d'éjection était élevée au repos mais diminuait à l'effort. On a observé également des troubles de la ventilation.

M. Jean-Paul BOUNHOURE

L'action bénéfique et anti remodelage de T3 sur le myocarde ischémie n'est-elle pas contrebalancée par les effets arythmogènes et le risque de fibrillation auriculaire ou d'arythmie ventriculaire ?

Il est vrai que sur un plan clinique, la tachycardie sinusale mais aussi le risque de fibrillation auriculaire ou d'arythmie ventriculaire peuvent neutraliser les effets bénéfiques de T3. Dans ce cas on peut combiner T3 aux médicaments qui diminuent les troubles du rythme et la fréquence cardiaque, comme les β-bloquants et l'ivabradine. On peut aussi utiliser les analogues thyroïdiens comme la DIPTA. Paradoxalement, dans une étude très récente, l'insuffisance cardiaque, n'a pas pu être traitée efficacement par la DIPTA, peut être parce que cette substance agit principalement sur la membrane cellulaire, tandis que son affinité avec les récepteurs nucléaires de T3 est très faible. Une autre solution peut être l'utilisation des micro-RNA, comme MiR-208 qui cible dans une manière sélective la proteine 1 associée au récepteur des hormones thyroïdiennes.

M. Raymond ARDAILLOU

Quels sont les effets des hormones thyroïdiennes sur le facteur HIF (« hypoxia-induced factor ») qui joue un rôle essentiel dans la tolérance de l'ischémie ?

Effectivement, on a observé que les hormones thyroïdiennes induisent l'expression et l'activation de HIF-1 par la voie de PI3K. Néanmoins HIF-1 a induit une désactivation locale de T3 sur le rat en induisant la desiodinase — 3.

M. Claude JAFFIOL

Dans les états de stress avec syndrome de basse T3, certains auteurs ont proposé l'administration de T3. Qu'en pensez-vous ? Quel est l'intérêt des analogues des hormones thyroïdiennes pour les traitements et frénateurs de la TSH (Acides triiodothyroacétiques) ?

Les situations dans lesquelles ce traitement a été employé sont l'insuffisance cardiaque et la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Dans le premier cas, les études datent des années 80. Les résultants n'ont pas été convaincants. Dans la chirurgie

cardiaque on a employé une dose totale moyenne de T3 de 110 μg pour le pontage coronaire, mais sans grand succès clinique. Les acides tri — et tetraiodothyroacetiques présentent un comportement particulier. D'une part ils ont une faible affinité pour les récepteurs nucléaires, d'autre part, ils ont une action inhibitrice sur la membrane cellulaire contre les hormones thyroïdiennes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 339-349, séance du 24 février 2009

COMMUNICATION

Fonctions des polynucléaires éosinophiles : de l'immunité anti-parasitaire aux potentialités anti tumorales.

MOTS-CLÉS : GRANULOCYTES ÉOSINOPHILES. ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE. PARASITOLOGIE. RÉCEPTEUR IGE : MEMBRANES. TUMEURS

Functions of eosinophil granulocytes : from anti-parasite immunity to anti-tumoral potential

KEY-WORDS (Index medicus) : EOSINOPHILS. ALLERGY AND IMMUNOLOGY. PARASITOLOGY. RECEPTORS, IGE. NEOPLASMS. MEMBRANES

Monique CAPRON * et Fanny LEGRAND *

RÉSUMÉ

La fonction des éosinophiles a été longtemps associée à une activité effectrice participant à l'immunité adaptative au cours des infections parasitaires et à l'inflammation dans les pathologies allergiques et dans la réponse muqueuse, grâce notamment à l'existence de récepteurs de membrane leur permettant d'interagir avec des anticorps IgE et IgA. La découverte récente sur les éosinophiles humains de différents récepteurs de l'immunité innée laisse suspecter que les éosinophiles puissent exercer une fonction d'immunosurveillance dans l'immunité anti-tumorale. Différents arguments expérimentaux confirment les potentialités tumoricides des éosinophiles humains, pouvant donc agir, grâce à leur arsenal de molécules cytotoxiques, en synergie avec les autres cellules effectrices de l'immunité anti-tumorale.

SUMMARY

Eosinophils have long been considered simply as effectors of adaptive immune responses during parasitic infections and inflammatory processes. Their role in allergic manifestations and mucosal responses is mediated by membrane receptors that allow them to interact with IgE and IgA antibodies. The recent demonstration that human eosinophils express innate immune receptors suggests that they may also play a role in antitumoral immune surveillance. Experimental evidence shows that human eosinophils have tumoricidal potential, in synergy with other effector cells, notably by releasing cytotoxic molecules.

* U Inserm U547, Université Lille 2, Institut Pasteur, rue du Professeur Calmette — 59800 Lille

Tirés à part : Professeur Monique CAPRON, même adresse
Article reçu le 17 juillet 2008, accepté le 3 novembre 2008

Les polynucléaires éosinophiles ont le plus souvent été considérés comme cellules « réactives » soit au cours des infections parasitaires soit associées aux processus allergiques. Une simple analyse de la situation épidémiologique de ces deux types de pathologies indique que plusieurs millions de sujets à travers le monde présentent une hyperéosinophilie sanguine et/ou tissulaire, que ce soit dans les pays en développement où l'éosinophilie est surtout associée aux infections parasitaires notamment par les helminthes, ou encore dans les pays industrialisés où l'hyperéosinophilie est un des paramètres, voire un des éléments de diagnostic, de la réaction allergique. Lors des dernières années, une nouvelle classification de ce qui était appelé « Syndrome Hyperéosinophile Idiopathique » (Hypereosinophilic Syndrome — HES —) a vu le jour quand la détection d'une mutation dans la lignée myéloïde, aboutissant à l'apparition d'une protéine de fusion « Fip1-L1 » possédant une activité tyrosine kinase et donc des propriétés de prolifération, a permis de séparer les patients HES en deux groupes : ceux atteints du variant « myéloide » (Fip1 L1 positifs) et ceux (Fip1 L1négatifs), atteints du variant « lymphoide » [1-2]. Dans ce dernier cas, l'éosinophilie est secondaire à une prolifération souvent clonale de lymphocytes T anormaux, produisant des quantités importantes d'IL-5, impliquée dans la différenciation spécifique du polynucléaire éosinophile, et donc responsable de l'hyperéosinophilie. [3] Cette découverte capitale a permis non seulement de disposer d'un nouveau marqueur diagnostic, mais aussi de pouvoir orienter le traitement des patients atteints de cette maladie rare, les uns bénéficiant d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (Imatinib mesylate-Glivec), les autres dans un futur proche d'anticorps anti-IL-5 (en cours d'essai clinique) [4-5]. Ce bref survol de l'étiologie de l'hyperéosinophilie révèle sa complexité et suggère une grande variété des fonctions de cette cellule.

Les éosinophiles ont longtemps été considérés comme des cellules en fin de lignée, libérant les médiateurs cytotoxiques présents dans leurs granules spécifiques et capables d'exercer des fonctions bénéfiques ou néfastes, selon les cellules cibles de cette cytotoxicité : bénéfiques quand la cytotoxicité s'adresse à des cibles étrangères comme des larves parasitaires, mais aussi néfastes, vis-à-vis de cellules ou de tissus normaux (dans l'asthme ou les pathologies cutanées par exemple). Différents travaux, dont ceux réalisés dans notre laboratoire, ont montré que les éosinophiles étaient en fait des cellules multipotentes, douées de propriétés très variées, capables non seulement de participer à la réaction immune adaptative et à la réponse inflammatoire, mais aussi à la réponse immune innée [6]. Ces propriétés multiples sont liées à l'extraordinaire richesse de la membrane des éosinophiles en récepteurs, leur permettant ainsi de lier des ligands très variés, qu'ils soient de nature immunologique ou pharmacologique, et de répondre à ces signaux en libérant de nombreux médiateurs, localisés dans les granules spécifiques et donc libérés par dégranulation, ou néoformés en réponse à l'activation. Les éosinophiles, cellules à la fois réceptrices et médiatrices, jouent donc un rôle central dans la communication. Une autre caractéristique intéressante des éosinophiles, qui ajoute encore à leur complexité, est leur très grande hétérogénéité, qu'elle soit morphologique (les éosinophiles activés

différent des éosinophiles normaux par leur contenu en granules et leur densité cellulaire), phénotypique (expression accrue de certains récepteurs de membrane sur les éosinophiles tissulaires) ou fonctionnelle (libération spécifique de certains médiateurs en fonction des signaux d'activation). Cette hétérogénéité se manifeste de plus entre les espèces, les éosinophiles de souris se différenciant des éosinophiles humains par de nombreux critères, ce qui rend souvent difficile l'extrapolation à l'homme des résultats expérimentaux obtenus chez la souris.

Une des principales caractéristiques des éosinophiles, cellules de la lignée granulocytaire, est la présence, au sein de leur cytoplasme, de granules spécifiques dont la composition biochimique est maintenant bien connue : un élément central ou « core » contient la Major Basic Protein (MBP) cependant que d'autres protéines hautement basiques sont situées dans la matrice de ces granules (Eosinophil peroxydase ou EPO —, Eosinophil cationic protein ou ECP, et Eosinophil derived neurotoxin ou EDN) [7]. Les éosinophiles sont capables de produire de nombreux autres médiateurs, lipidiques, espèces activées de l'oxygéne, cytokines, chimiokines et facteurs de croissance notamment, ce qui leur confère la propriété de participer aux processus inflammatoires et aussi d'interagir avec les autres cellules de leur environnement.

Grâce à l'étude des infections parasitaires et notamment d'une helminthiase, la bilharziose, nous avons pu montrer que les éosinophiles exerçaient une activité cytotoxique contre les larves de schistosomes, non seulement *in vitro*, par un processus de cytotoxicité dépendant d'anticorps (ADCC), notamment d'anticorps IgE et d'IgA mais aussi *in vivo*, grâce à des expérience de transfert passif d'éosinophiles d'animaux immuns, suggérant ainsi un rôle protecteur anti-parasitaire des polynucléaires éosinophiles. Cette fonction des éosinophiles dans l'immunité protectrice anti parasitaire fût confirmée grâce à différentes études immuno-épidémiologiques en zone d'endémie de bilharziose, montrant notamment une association significative entre éosinophilie ou production d'IL-5 et immunité à la réinfection par *Schistosoma mansoni* chez des patients traités. Différents modèles de souris transgéniques, sur-exprimant ou sous exprimant l'IL-5, permirent de confirmer le rôle majeur des éosinophiles dans l'immunité protectrice vis-à-vis de la plupart des helminthes (Schistosomes, Trichines, Oxyures). Néanmoins, cette fonction protectrice des éosinophiles ne s'applique pas à toutes les infections parasitaires ou à tous les stades de ces infections. Nous avons pu démontrer que l'éosinophile pouvait être également associé à des manifestations pathologiques, correspondant à une localisation tissulaire des éosinophiles soit dans le tissu nerveux, comme dans l'angiostrongylose, ou dans le poumon, le « poumon éosinophile tropical » observé chez certains patients infectés par les filaires *Wuchereria bancrofti* ou *Brugia malayi* étant associé à la libération locale de protéines cationiques suite à la dégranulation de l'éosinophile. Un autre exemple de la participation des éosinophiles dans les manifestations pathologiques au cours des helminthiases est le granulome hépatique autour des œufs de *Schistosoma mansoni*. L'ensemble de ces observations indique que, en dépit de très nombreuses études réalisées au cours des helminthi-

sases, il n'y a pas de fonction unique attribuable aux éosinophiles, mais bien une dualité fonctionnelle, cellule bénéfique ou néfaste, selon la cible parasitaire, le stade de l'infection ou l'environnement tissulaire, par exemple [8]

Ces travaux sur la fonction effectrice des éosinophiles en présence d'anticorps nous ont permis non seulement d'identifier de nouveaux récepteurs de membrane exprimés sur les éosinophiles et impliqués dans les interactions avec les anticorps, mais aussi de caractériser certains antigènes à la surface des cibles parasitaires, les schistosomules. C'est ainsi que nous avons découvert que les éosinophiles exprimaient des récepteurs pour l'IgE, notamment le récepteur de forte affinité, classiquement connu pour être exprimé par les mastocytes et les basophiles [9] ainsi que de nouveaux récepteurs pour l'IgA [10]. Plusieurs antigènes parasitaires ont été identifiés grâce à ces travaux sur les mécanismes effecteurs, en particulier la protéine P28, candidat vaccin contre la bilharziose (« Bilhvax ») très prometteur actuellement en essai clinique de phase 3 [11].

La démonstration que des éosinophiles pouvaient être activés par des complexes à IgE ou à IgA nous a mis sur la voie des fonctions potentielles de l'éosinophile dans la réaction allergique ainsi que dans l'immunité muqueuse et dans la réponse inflammatoire intestinale [12-13]. En effet, c'est au cours de travaux sur la maladie de Crohn et sur la maladie caeliaque que nous avons démontré que les éosinophiles pouvaient synthétiser et sécréter des cytokines, comme l'IL-5, leur propre facteur de croissance et de différenciation, ouvrant ainsi une nouvelle voie fonctionnelle des éosinophiles comme cellules sécrétant des cytokines et participant de ce fait à la régulation de la réponse immune, qu'elle soit de type Th2 et même Th1 [14-18] Pendant ce temps, il devait être démontré que les éosinophiles possédaient à leur surface des récepteurs partagés avec les lymphocytes T(CD4, CD25, CD28), d'autres avec les cellules présentatrices d'antigènes (CD86, CMH classe II) [7,17], ainsi que des récepteurs impliqués dans l'immunité innée, comme les récepteurs de type lectine, ou des récepteurs PAR (Protease Activated Receptors), par exemple. Une différence très importante est à noter en ce qui concerne la libération de cytokines par les éosinophiles: contrairement aux lymphocytes T qui néosynthétisent les cytokines en réponse à une activation, les éosinophiles stockent les cytokines préformées dans leurs granules et les libèrent selon un processus de « dégranulation sélective », un processus connu sous le nom de « piecemeal degranulation ». Cette hypothèse est basée sur les résultats expérimentaux suivants : selon le signal initiant l'activation de la cellule, et impliquant différents récepteurs de membrane, les médiateurs libérés par dégranulation pourront différer : par exemple l'activation par des anticorps IgE induit la libération d'EPO ou d'IL-5 mais pas celle de l'ECP ni d'IFNγ ; d'autre part, seule l'activation par des ligands de CD28 induit la libération d'IL-2 et d'IFNγ mais aussi d'IL-13 [17, 18]. Ces résultats confirment les potentialités multiples de cette cellule, et ses implications dans la régulation de la réponse immune. Outre les cytokines, de nombreux facteurs de croissance peuvent être produits par les éosinophiles, ce qui, ajouté à leur localisation privilégiée dans différents organes hématopoiétiques, leur présence au cours de la gestation dans le

tractus gastro-intestinal ainsi que leur implication dans le développement de la glande mammaire indique qu'un rôle physiologique puisse également être attribué au polynucléaire éosinophile.

L'ensemble de ces arguments, associé à des considérations sur la place de l'éosinophile dans l'évolution, puisque des cellules possédant des granules éosinophiliques (« Eosinophil Granule Cells ») sont présentes chez des organismes évoluant depuis plus de cinq cent| millions d'années, suggère que ces cellules puissent participer à des processus fondamentaux de défense innée, bien avant l'apparition des processus de réarrangement des gènes nécessaire à la réponse immune adaptative. Dans ce contexte, une analyse de la littérature révèle que les éosinophiles, à l'état normal, sont capables de réagir vis-à-vis de « signaux de danger » présentés par différents pathogènes, champignons, bactéries ou virus, ainsi que vis-à-vis de signaux dérivés de cellules en conditions de stress ou de nécrose [19-20]. Il est intéressant de souligner également que les éosinophiles sont présents en plus grand nombre dans le sang périphérique et/ou dans les tissus infiltrant la plupart des tumeurs [21-22]. Différentes études cliniques ont montré de manière convaincante que l'éosinophilie périphérique et/ou tissulaire correspondait plutôt à un marqueur de pronostic favorable [23]. Tout ceci nous a amenés à considérer le rôle potentiel de l'éosinophile dans la défense anti-tumorale.

La défense anti-tumorale implique différents mécanismes effecteurs, participant à l'immunité adaptative, comme les lymphocytes T cytotoxiques ou les anticorps, mais aussi à l'immunité innée comme les cellules NK ou une population particulière de lymphocytes, les lymphocytes T gamma delta. La présence de cellules inflammatoires comme les éosinophiles dans le stroma tumoral a récemment soulevé un intérêt quand il a été suggéré, à la fois par des études *in vitro* et *in vivo*, que les éosinophiles pouvaient exprimer un potentiel tumoricide [24-26]. Les éosinophiles sont associés à de nombreux cancers, qu'il s'agisse de lymphomes T, ou de nombreux carcinomes (carcinomes du colon, du poumon, du nasopharynx ou de la vessie par exemple) : l'éosinophilie infiltrant la tumeur est appelée TATE (« Tumor Associated Tissue Eosinophilia »). Même si ce processus est le plus souvent associé à un pronostic favorable (à l'exception de la maladie de Hodgkin), on sait peu de chose sur le rôle précis joué par l'éosinophile dans la défense anti tumorale.

C'est pour répondre à cette question que nous avons mis en place une étude visant à étudier l'activité des polynucléaires éosinophiles vis-à-vis de deux lignées de cellules tumorales, les cellules dérivées d'un lymphome T, les cellules Jurkat, et des cellules dérivées d'un carcinome du colon, les cellules Colo-205 [27]. Différents arguments expérimentaux obtenus au laboratoire montrent que des éosinophiles, hautement purifiés à partir du sang périphérique de donneurs sains, sont capables d'induire un processus apoptotique chez les deux types de cellules tumorales. L'apoptose est évaluée après marquage des cellules cibles par l'annexine V fluorescente (marquage à l'isothiocyanate de fluoresceine-FITC), co-culture avec des éosinophiles et révélation par cytométrie en flux. Un pourcentage nettement plus important de cellules en apoptose est obtenu pour les cellules de carcinome du colon, par rapport aux

cellules Jurkat. Cette différence entre les deux lignées de cellules tumorales est retrouvée quand on analyse, non plus l'apoptose, mais la nécrose tumorale, par une technique dérivée du test « FATAL » (« Fluorometric Assesment of Tcell-mediated Antigen Lysis »), méthode développée pour les lymphocytes T et adaptée aux éosinophiles [27]. Cette technique consiste à marquer, d'une part la membrane des cellules- cibles pour les repèrer et d'autre part leur cytoplasme. En cas de mort cellulaire en présence des éosinophiles, on peut ainsi détecter la fuite du marqueur cytoplasmique par cytométrie en flux. Seules les cellules de carcinome du colon, cultivées en présence d'éosinophiles, montrent des signes de nécrose, chez un pourcentage significatif de cellules. L'observation microscopique des cellules cibles cultivées en présence d'éosinophiles révèle que les éosinophiles adhèrent beaucoup plus fortement aux cellules Colo 205 qu'aux cellules Jurkat, suggérant qu'un mécanisme de contact étroit aboutissant à la dégranulation de l'éosinophile soit impliqué dans le processus de nécrose tumorale. L'étude du mécanisme d'adhérence révèle effectivement qu'un contact entre éosinophiles et cellules cibles est indispensable, cependant que, parmi les molécules d'adhérence potentiellement impliquées, les intégrines jouent un rôle essentiel. Différentes approches expérimentales sont actuellement utilisées pour identifier les récepteurs intervenant dans ces interactions effecteurs-cibles au niveau de l'éosinophile ainsi que les ligands spécifiquement exprimés par les cellules tumorales. Les molécules impliquées dans la lyse tumorale sont également en cours d'étude, et il est intéressant de rappeler à cet égard que les éosinophiles possédent dans leurs granules tout un arsenal de molécules cytotoxiques, dont le potentiel pourrait s'ajouter aux molécules « mortifères », déjà identifiées dans le cas des lymphocytes, comme les perforines et les granzymes. Enfin, nos résultats suggèrent que les éosinophiles de donneurs allergiques exercent une activité tumoricide *in vitro* supérieure aux éosinophiles de donneurs sains, elle-même supérieure à celle des éosinophiles de patients atteints du Syndrome hyperéosinophile (HES) [28] confirmant l'hétérogénéité fonctionnelle des éosinophiles humains.

Ces résultats indiquent que les polynucléaires éosinophiles, dont la fonction a été longtemps restreinte à une activité effectrice participant à l'immunité adaptative au cours des infections parasitaires, ont probablement un rôle primordial à jouer dans la défense innée et dans la surveillance anti-tumorale. Leur localisation tissulaire prédominante, leur expression de récepteurs de l'immunité innée et la richesse spécifique de leurs granules en molécules cytotoxiques, en font des cellules à potentialité anti-tumorale pouvant agir en synergie avec les autres effecteurs. La relevance *in vivo* de ces nouvelles fonctions attribuables à l'éosinophile est encore à démontrer en particulier vis-à-vis de tumeurs affectant des tissus où sont localisés les éosinophiles (carcinome du colon, tumeur de la vessie,mélanomes) mais ces résultats permettent d'envisager raisonnablement de nouvelles perspectives thérapeutiques.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Virginie Driss, Sylvie Loiseau, Chantal Libouraux et David Dombrowicz

BIBLIOGRAPHIE

[1] Cools J., Deangelo D., Gotlib J., *et al* — A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *348,* 1201-1214.

[2] Gleich G.J., Leiferman K.M. — The hypereosinophilic syndromes: still more heterogeneity. *Curr. Opin. Immunol*, 2005, *17*, 679-684.

[3] Roufosse F.E., Goldman M, Cogan E. — Hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *348,* 2687.

[4] Klion A.D., Robyn J., Maric I. *et al.* — Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFRA-positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing. *Blood*, 2007, *110*, 3552-3556.

[5] Rothenberg M.E., Klion A.D., Roufosse F.E. *et al.* — Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N. Engl. J. Med.* 2008*, 358,* 1215-1228.

[6] Capron M., Capron A., Dombrowicz D. — L'éosinophile, une cellule aux multiples facettes. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin*., 2002*, 42,* 213-218.

[7] Decot V., Capron M. — Le polynycléaire éosinophile: structure et fonctions. *Presse Med.*, 2006*, 35,* 113-124.

[8] Klion AD, Nutman TB. — The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J. All. Clin. Immunol.*, 2004*, 113,* 30-37.

[9] Soussi Gounni A., Lamkhioued B., Ochiai K. *et al* — High affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature,* 1994*, 36,* 183-186.

[10] Lamkhioued B., Soussi-Gounni A., Gruart V., Pierce R., Capron A., Capron M. — Human eosinophils express a receptor for secretory component. Role in secretory IgA-dependent activation. *Eur. J. Immunol.,* 1995*, 2,* 117-125.

[11] Capron A., Capron M., Riveau G. — Vaccine development against schistosomiasis from concepts to clinical trials. *British Med. Bull.,* 2002*, 62,* 139-148.

[12] Dombrowicz D., Capron M. — Eosinophils, allergy and parasites. *Curr. Op. Immunol.,* 2001*, 13,* 716-720.

[13] Dombrowicz D, Nutten S., Desreumaux P. *et al.* — Role of the high affinity immunoglobulin E receptor in bacterial translocation and intestinal inflammation. *J. Exp. Med.,* 2001, *193,* 25-34.

[14] Desreumaux P., Janin A., Colombel J.F. *et al.* — Interleukin-5 messenger RNA expression by eosinophils in the intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J. Exp. Med.,* 1992*, 175,* 293-296.

[15] Dubucquoi S., Desreumaux P., Janin A. *et al.* — Interleukin-5 synthesis by eosinophils : Association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J. Exp. Med.,* 1994*, 179,* 703-708.

[16] Woerly G., Roger N., Loiseau S., Capron M. — Expression of Th1 and Th2 immunoregulatory cytokines by human eosinophils. *Int Arch. Allergy Immunol.,* 1999*, 1,* 95-97.

[17] Woerly G., Roger N., Loiseau S., Dombrowicz D., Capron A., Capron M. — Expression of CD28 and CD86 by human eosinophils and role in the secretion of Th1 (IL-2 and IFN-g) cytokines. Inhibition by IgA complexes. *J. Exp. Med.*, 1999*, 16,* 487-496.

[18] Woerly G., Lacy P., Ben Younes A. *et al* — Human eosinophils express and release IL-13 following CD28-dependent activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2002*, 7,* 769-779.

[19] Svensson L. Wenneras C. — Human eosinophils selectively recognize and become activated by bacteria belonging to differe NT TAXONOMIC GROUPS. *Microbes Infect*., 2005*, 7,* 720-728.

[20] Stenfeldt A.L, Wenneras C. — Danger signals derived from stressed and necrotic epithelial cells activate human eosinophils. *Immunology*, 2004*, 112,* 605-614.

[21] Ionescu M.A., Rivet J., Daneshpouy M., Briere J., Morel P., Janin A. — In situ eosinophil activation in 26 primary cutaneous T-cell lymphomas with blood eosinophilia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005*, 52,* 32-39.

[22] Munitz A., Lévi-Schaffer F. — Eosinophils: 'new' roles for 'old' cells. *Allergy*, 2004*, 59,* 268-275.

[23] Fernandez-Acenero M.J., Galindo-Gallego M., Sanz J., Aljama A. — Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. *Cancer*, 2000*, 88,* 1544-1548.

[24] Munitz A., Bachelet I., Fraenkel S. *et al.* — 2B4 (CD244) is expressed and functional on human eosinophils. *J. Immunol.*, 2005*, 174***,** 110-118.

[25] Cormier SA, Taranova AG, Bedient C. *et al.* — Pivotal Advance: eosinophil infiltration of solid tumors is an early and persistent inflammatory host response. *J. Leukoc. Biol.*, 2006*, 79,* 1131-1139.

[26] Mattes J., Hulett M., Xie W. *et al.* — Immunotherapy of cytotoxic T cell-resistant tumors by T helper 2 cells: an eotaxin and STAT6-dependent process. *J. Exp. Med.*, 2003*, 19,* 387-393.

[27] Legrand F., Woerly G., Driss V., Capron M. — Innate immune function of eosinophils: from anti-parasite to anti-tumor cells. In *Innate Immunity Methods in Molecular Biology (*Jonathan Ewbank and Eric Vivier, Edit). Humana Press, 2007*, 245,* 215-240.

[28] Jensen-Jarolim E., Achatz G., Turner M.C., Karagiannis S., Legrand F., Capron M. Penichet M.L., Rodriguez J.A., Siccardi A.G., Vangelista L., Riemer A.B., Gould H. — AllergoOncology: The role of IgE-mediated allergy in cancer. *Allergy*, 2008*, 63,* 1225-66.

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Vous avez mis en évidence une activité anti-tumorale favorable des éosinophiles entraînant une nécrose tumorale. D'autre part, on observe parfois une hyperéosinophilie secondaire à la nécrose tumorale induite par un traitement et particulièrement la radiothérapie. S'agit-il ou non d'une même population d'éosinophiles ?

Nous avons démontré que les éosinophiles humains étaient très hétérogènes, notamment quant à leur capacité de réponse à différents signaux d'activation. On peut donc effectivement penser qu'une éosinophilie secondaire à un stress concerne des populations cellulaires distinctes des éosinophiles normaux.

M. Jean EUZEBY

Pourquoi l'éosinophilie parasitaire ne répond-elle pas à l'épreuve de Thorn ? Quelle est la cause de la cinétique de l'éosinophilie parasitaire, telle que l'a établie Lavier ?

L'épreuve de Thorn correspond à la résistance de l'éosinophilie associée aux infections parasitaires à l'administration de corticoïdes. La raison de cette résistance pourrait être liée à l'existence de populations d'éosinophiles ne possédant pas de récepteurs pour les glucocorticoides, un phénomène que nous avons décrit, il y a quelques années.

M. Claude DREUX

Vous avez évoqué la libération d'interféron Υ (IFNγ) par *les éosinophiles. Quelles seraient les actions antivirales de ces polynucléaires ? Avez-vous abordé cet aspect dans vos remarquables recherches ?*

La libération dIFNγ ainsi que la présence de protéines possédant une activité RNAse dans les granules des éosinophiles ont permis en effet de montrer que les éosinophiles pouvaient exercer une activité anti-virale, par exemple vis-à-vis du VIH ou du virus respiratoire syncytial.

M. Roger NORDMANN

Après avoir remercié Madame Capron pour les espoirs thérapeutiques qui résultent de ces remarquables travaux sur la potentialité tumoricide des éosinophiles, ma question porte sur un syndrome au cours duquel l'induction d'une nécrose porte non sur des cellules tumorales, mais sur des cellules apparemment normales. Il s'agit de la maladie de Carrington, au cours de laquelle l'accumulation d'éosinophiles au niveau pulmonaire est accompagnée d'une destruction apparente du parenchyme pulmonaire. Dispose-t-on de données nouvelles sur la pathogénie de cette maladie (heureusement rare) ? Y-a-t-il distorsion de la production de cytokines immuno-régulatrices dans ces éosinophiles ?

Il est malheureusement impossible d'obtenir des éosinophiles à partir de tissus pulmonaires chez ces patients. Néanmoins, il est bien connu que l'activité cytotoxique des protéines granulaires de l'éosinophile peut s'exercer sur des cellules normales, c'est en particulier le cas de la Major Basic Protein (MBP), médiateur principal impliqué dans les lésions des cellules épithéliales dans l'asthme.

M^{me} Denise-Anne MONERET-VAUTRIN

Vous avez montré que les éosinophiles de sujets allergiques sont plus efficaces pour induire l'apoptose tumorale, que les éosinophiles de sujets sains. Pensez-vous que les maladies allergiques IGE — dépendants concourent à accentuer ce type de défense anti-tumorale ? Plusieurs études épidémiologiques ont établi une moindre fréquence de cancers chez les sujets allergiques.

Nos résultats associés à l'activité anti-tumorale potentielle d'anticorps d'isotype IgE, travaux que nous avons réalisés en collaboration avec Hannah Gould au King's College

à Londres plaident tout à fait en faveur de cette hypothèse basée sur des arguments épidémiologiques. Cette théorie est reprise dans la référence 28 de mon exposé.

M^me^ Bernard PESSAC

Quelle est la séquence des récepteurs Tγδ des éosinophiles en comparaison avec celle des lymphocytes T ?

Nous avons des résultats sur un nombre très limité de sujets suggérant que le répertoire Tγδ exprimé par les éosinophiles serait plus restreint que celui des Lymphocytes T.

M. Alain LARCAN

Dans les cardiopathies avec éosinophilie (endomyofibrose, endocardite fibroblastique de Löffler) en l'absence évidente d'auto-anticorps et de désordres lymphocytaires patents, on observe des poussées évolutives, les éosinophiles créant la cytotoxicité des piliers du myocarde et la nécrose résultante étant elle-même à l'origine d'une éosinophilie réactionnelle (cercle vicieux). Pouvez-vous me confirmer ces notions ?

L'activité cardiotoxique des éosinophiles est une notion classique et la fibrose endomyocardique est une des principales complications du Syndrome Hyperéosinophile. Que la nécrose tissulaire induise une éosinophilie réactionnelle liée à la libération de facteurs chimiotactiques me semble une hypothèse plausible.

M. Christian NEZELOF

Une remarque complétant vos observations : il a été montré que les lymphocytes satellites de l'histiocytose Langerhansienne étaient majoritairement γδ et non αβ, contrairement aux lymphocytoses associées aux eczémas. L'étude des déficits immunodéficitaires héréditaires tels que le syndrome d'hyper IgE révèle des modifications du nombre et de la qualité des éosinophiles.

Effectivement, l'on sait que les lymphocytes T à récepteur Tγδ sont retrouvés préférentiellement dans certains tissus. Il serait très intéressant de montrer que la même différence d'expression se retrouve dans le cas des éosinophiles, ce qui laisserait supposer qu'un facteur commun puisse intervenir dans la différenciation périphérique de ces deux populations.

M. Jacques-Louis BINET

Vous connaissez bien sûr l'existence de « leucémies à éosinophiles » et la sensibilité de certains cas au Glivec. Les éosinophiles aux potentialités antitumorales que vous avez décrits le sont-ils aussi à ce médicament ?

La sensibilité à l'imatinib mésylate (Glivec) des syndromes Hyperéosinophiles (HES) concerne ceux que l'on a classés maintenant en « variant myéloprolifératif », associé à la détection d'une mutation dans la lignée myéloide, aboutissant à l'apparition d'une protéine de fusion « Fip1-L1 » possédant une activité tyrosine kinase et donc des

propriétés de prolifération, ce qui explique la sensibilité au Glivec. Le nombre de patients atteints de ces différentes pathologies que nous avons pu étudier est trop restreint pour tirer des conclusions définitives mais il semblerait que l'activité anti-tumorale que nous avons démontrée *in vitro* soit plutôt diminuée chez les patients HES, par comparaison avec les sujets allergiques. Il serait effectivement intéressant d'étudier l'effet du Glivec directement sur les potentialités anti-tumorales des éosinophiles.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 351-363, séance du 24 février 2009

Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude cas-contrôle

Mots-clés : Anaphylaxie. Facteurs de risque. Troubles lies à une substance. Acide acétylsalicylique. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Antagonistes beta-adrenergiques. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults : a case-control study

Key-words (Index medicus) : Anaphylaxis. Risk factors. Substance-related disorders. Aspirin. Anti-inflammatory agents, non steroidal. Adrenergic bêta-antagonists. Angiotensin-converting enzyme inhibitors

Denise-Anne MONERET-VAUTRIN *, Clothilde LATARCHE **

RÉSUMÉ

Une étude cas-contrôle a été menée de 1995 à 2008 pour évaluer l'implication de médicaments dans un risque accru de choc anaphylactique alimentaire (CA). Les données cliniques et biologiques incluant la notation systématique des médicaments associés à la prise de l'allergène alimentaire ont été colligées et informatisées. Soixante-seize cas de CA ont été comparés par analyse multivariée à deux cent trente-cinq cas d'allergies alimentaires d'intensité modérée ou moyenne (AAmm). Le ratio M/F est de 54,6 % (vs 36 % dans les AAmm). La fréquence du CA parmi les tableaux cliniques est de 17,3 % chez l'adulte jeune, et de 54,6 % au-delà de 45 ans. La consommation médicamenteuse caractérise 40,8 % des cas (vs 14,9 % des AAmm) : OR : 3,94 [IC 95 % : 2,11-7,34], p<0,0005. Elle est notée chez 23,2 % des adultes de moins de 45 ans, 45,4 % des adultes plus âgés (p<0,04). L'aspirine, les AINS, les beta-bloqueurs et les inhibiteurs d'enzyme de conversion sont notés respectivement dans 15,8 %, 6,6 %, 10,5 % et 5,3 % des cas (vs 1,7 %, 0,9 %, 1,7 % et 0,4 % des AAmm : p<.003). Les odds ratio sont respectivement : 10,8 [IC 95 % : 3,10-41,3], 8.2 [IC 95 % : 1,37-62,51], 6,8 [IC 95 % : 1,78-27,78], et 13 [IC 95 % : 1,34-310,38]. Aucun autre médicament n'est associé aux CA. L'alcool ou l'exercice ne sont pas isolément des facteurs de risque de sévérité. L'association d'alcool ou d'exercice au médicament est observée dans

* Médecine interne, immunologie clinique et allergologie, Hôpital Central, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny — 54035 Nancy.

** Épidémiologie et évaluation cliniques — même adresse

Tirés à part : Professeur Denise-Anne Moneret-Vautrin, adresse ci-dessus

Article reçu le 30 janvier 2009, accepté le 19 février 2009

27,6 % et 10,5 % des CA (vs 8,1 % et 0,4 % des AAmm: p. <.0005). L'exercice potentialise drastiquement le risque médicamenteux. L'aspirine, les AINS, les beta-bloqueurs et les IEC sont des facteurs de risque confirmés d'anaphylaxie sévère. Les mécanismes d'action sont discutés. Une prévention peut être instituée chez les adultes allergiques ou sensibilisés à des allergènes alimentaires, comportant l'exclusion de prise d'aspirine ou d'AINS avant les repas, le choix d'autres classes pharmacologiques pour le traitement de l'hypertension. En cas de cardiopathie le rapport bénéfice-risque des beta-bloqueurs et des IEC doit être pesé cas par cas.

SUMMARY

Between 1995 and 2008, a case-control study was conducted to determine the role of drugs as risk factors for severe food anaphylaxis in adults. Data including exercise, alcohol intake, and use of aspirin, non steroidal anti-inflammatory drugs, beta-blockers, and angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI) were prospectively recorded. Multivariate analysis was used to compare 76 cases of severe anaphylaxis (SA) with 235 cases of mild to moderate food allergy (mmFA). The M/F sex ratio was 54.6 % in SA and 36 % in mmFA (p<.003). SA represented 17.3 % of all food allergies below 45 years and 54.6 % over this age. Drug intake did not differ between the two age categories. Drug use was noted in 40.8 % of SA and 14.9 % of mmFA (p<.0005). Aspirin, NSAIDs, betablockers and ACEI were associated with respectively 15.8 %, 6.6 %, 10.5 % and 5.3 % of SA, and with 1.7 %, 0.9 %, 1.7 % and 0.4 % of mmFA (p<.003). The respective odds ratios were 10.8, 8.2, 6.8 and 13.0. No other drugs were associated with FA. Exercise and alcohol intake were associated to drugs with respectively 10.5 % and 27.6 % of SA and 0.4 % and 8.1 % of mmFA (p<.0005). Exercise drastically increased the risk of drugs. We conclude that aspirin, NSAIDs, betablockers and ACEI are significant risk factors for severe IgE-dependent food allergy. The underlying mechanisms are discussed. Adults with food allergy or sensitization should avoid taking aspirin and NSAIDs before meals and should receive drug families other than ACEI and betablockers for hypertension. In case of pre-existing heart disease, the benefit-risk ratio of ACEI and beta-blockers has to be carefully considered.

INTRODUCTION

L'anaphylaxie sévère connaît depuis quinze ans une inquiétante progression de prévalence : la fréquence, multipliée par cinq en France entre 1980 et 1995, a augmenté d'autant et plus de 1995 à 2005 selon des études en Australie et Royaume-Uni [1-4]. Elle est en majorité d'origine alimentaire. La caractérisation de facteurs de risque qui contribueraient à expliquer cette augmentation en même temps qu'elle pourrait proposer une prévention efficace est devenue nécessaire. Des facteurs de risque clinique de gravité, concernant l'hôte, ont été documentés : maladie asthmatique instable, mastocytose, cardiopathie, grand âge [5-9]. Aucune des grandes séries publiées sur l'anaphylaxie ne documente d'éventuels facteurs de risque liés aux influences exogènes que pourraient exercer des médicaments en traitement chroni-

que ou pris simultanément avec l'allergène alimentaire. L'attention à certains médicaments, signalée dans certaines revues, se fonde sur des observations isolées dénonçant l'interférence probable de l'aspirine, et des betabloqueurs [10-13] L'incrimination formelle de l'aspirine, par des tests de provocation orale aux allergènes sans ou avec le médicament a toutefois été abordée dans la population japonaise [14, 15]. L'étude multicentrique menée en 1995 auprès de services français d'urgence et de spécialités médicales avait attiré l'attention sur la relative fréquence de traitements médicamenteux par aspirine, ou par betabloqueurs chez les sujets ayant présenté un choc anaphylactique [1]. Le but de cette étude mise en place en 1995, fondée sur le recueil prospectif des médications associées à l'ingestion des allergènes alimentaires, est d'établir si des facteurs associés médicamenteux sont des facteurs de risque de survenue de toute allergie alimentaire, ou bien caractérisent spécifiquement l'anaphylaxie sévère, par la comparaison des fréquences relatives de ces facteurs dans un groupe de 118 chocs anaphylactiques alimentaires (CA) et de 922 cas d'allergie alimentaire modérées à moyennes (AAmm), dont respectivement 76 et 235 cas chez l'adulte.

MÉTHODOLOGIE

L'étude est fondée sur une population source constituée de patients reçus de 1995 à juillet 2008 dans un centre hospitalo-universitaire spécialisé en allergologie alimentaire. Le diagnostic d'allergie alimentaire est assuré selon une méthodologie consensuelle, par prick-tests, dosage d'IgE spécifiques, et tests de provocation orale standardisés en double aveugle [16]. L'association de traitements au moment de la réaction, par betabloqueurs ou inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC), ou la prise simultanée d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou d'autres médicaments est colligée, ainsi que d'autres facteurs associés : alcool, exercice, accident par allergène masqué.

Le diagnostic du choc anaphylactique est reconnu sur la base d'un collapsus cardio-vasculaire associé à des symptômes allergiques de deux ou plus de deux organes (cutanés, digestifs, respiratoires) au moment de l'urgence, correspondant aux critères actuels [17]. L'analyse porte sur 1 040 cas segmentés en cent dix-huit chocs anaphylactiques(CA) et 922 allergies alimentaires de tableaux cliniques différents dont la gravité est estimée modérée ou moyenne (AA mm). Les symptômes en sont les symptômes cutanés isolés : urticaire ou angiœdème de localisations diverses (œdème de Quincke), les troubles digestifs (diarrhée chronique, douleurs abdominales, constipation) la dermatite atopique, l'asthme, les symptômes ORL (rhinite) et conjonctivaux, le syndrome oral aux fruits et légumes par allergie croisée avec les pollens, la stagnation pondérale.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies sous logiciel Cognos. Elles sont analysées séparément en population adulte (76 CA et 236 AAmm) et en population pédiatrique (42 CA et 923 AAmm). Les variables qualitatives ont été

Tableau 1. — Facteurs de risque d'anaphylaxie sévère (médicaments, exercice, alcool)

Facteurs	**cas (n = 76)**		**témoins (n=235)**		**OR**	**IC 95 %**	**p**
	n	%	n	%			
sexe masculin	42	54,6	85	36,0	2,18	1,25-3,81	0,003
< 45 ans, sans prise médicamenteuse	21	27,6	166	70,6	0,26	0,10-0,67	0,003
aucun facteur associé	30	39,5	184	78,3	0,18	0,10-0,33	<0,0005
Tous médicaments	31	40,8	35	14,9	3,94	2,11-7,34	<0,0005
Aspirine	12	15,8	4	1,7	10,83	3,10-41,36	<0,0005
AINS	5	6,6	2	0,9	8,20	1,37-62,51	0,003
béta-bloqueur	8	10,5	4	1,7	6,79	1,78-27,78	<0,0005
IEC / SARTAN	4	5,3	1	0,4	13,00	1,34-310,38	0,003
autre médicament	2	2,6	6	2,6	1,01	0,14-5,74	ns 0,693
alcool seul	7	9,2	13	5,5	1,73	0,60-4,89	ns 0,255
effort seul	7	9,2	17	7,2	1,30	0,47-3,51	ns 0,57
allergène masqué	2	2,6	3	1,3	2,09	0,24-15,72	ns 0,35
médicament isolé	9	11,8	6	2,6	5,13	1,60-16,92	0,001
médicament + alcool	21	27,6	19	8,1	4,34	2,07-9,13	<0,0005
médicament + effort	8	10,5	1	0,4	27,53	3,41-597,09	<0,0005
Plus d'un facteur	21	27,6	10	4,2	8,59	3,60-20,90	<0,001

exprimées par leur effectif et leur fréquence. Chez l'adulte uniquement, le risque associé à la survenue d'un choc anaphylactique a été exprimé pour chacun des facteurs médicamenteux, pour l'alcool, l'effort et les allergènes masqués, par son odds ratio, issu d'une régression logistique. Les odds ratio ont été exprimés avec leur intervalle de confiance à 95 %. Les interactions ont été testées entre l'alcool, l'effort, les allergènes masqués et chacune des classes médicamenteuses. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 9,1 Le seuil de signification a été retenu à 5 %.

RÉSULTATS (tableau 1)

Chez l'enfant (sujets ≤15 ans), la fréquence relative des CA, dans l'ensemble des AA exprimées, est de 42/729 : 5,7 %. La proportion masculine est identique dans les CA et les AA mm : (66,6 % et 64,2 % respectivement). Aucun facteur médicamenteux n'est associé au CA sauf chez un adolescent ayant pris de l'aspirine et s'étant livré à un exercice physique, et chez un nourrisson, ayant reçu une antibiothérapie dans la

première semaine de vie. L'ensemble des facteurs est très faiblement représenté chez les 923 enfants avec AAmm : moins de 0, 29 % par facteur.

Chez l'adulte, sur 311 patients allergiques alimentaires, 76 cas de CA sont observés : 56,5 % surviennent chez l'adulte jeune de moins de 45 ans, 25 % chez l'adulte de 45 à 60 ans, 18,5 % chez l'adulte de plus de 60 ans. Le ratio M/F est de 54,6 % dans le CA, vs 36 % dans les AAmm ($p = 0,003$). La fréquence relative du CA dans l'ensemble des tableaux cliniques est de 17,3 % chez le jeune adulte de 15 à 45 ans, et passe à 54 ,6 % chez l'adulte plus âgé.

Cinq allergènes représentent 51,7 % des cas de CA : blé, sésame, crustacés, céleri, rognons de bœuf ou porc. Les cinq allergènes suivants représentent 18 % : avocat, sarrasin, seigle, noisette, banane. 30,3 % des CA correspondent à 30 autres allergènes.

Un ou plusieurs facteurs médicamenteux sont associés au CA de l'adulte dans 40,8 % des cas vs 14,9 % dans les AAmm ($p<0,0005$). Les prises médicamenteuses caractérisent 23,2 % des adultes de moins de 45 ans, 45,4 % des adultes plus âgés ($p<0,04$).

L'aspirine, les AINS, un traitement intercurrent par betabloqueur, par IEC, par un autre médicament figurent respectivement dans 15,8 %, 6,6 %, 10,5 % et 5,2 % des cas de CA vs 1,7 %, 0,8 %, 1,7 % et 0,4 % dans les AAmm ($p\leq0,003$ pour chaque classe de médicaments). L'OR est de 13 pour les IEC, 10,8 pour l'aspirine, 8,2 pour les AINS, 6,7 pour les beta bloqueurs. L'association d'un médicament à l'effort est notée dans 10,5 % des CA vs 0,4 % des AAmm ($p<0,0005$) et celle d'un médicament à l'alcool, dans 27,6 % vs 8,1 % dans les AAmm($p<0,0005$).

Une interaction significative est retrouvée entre l'exercice et la prise de médicament : l'odds ratio d'une prise médicamenteuse est de 5,1. Il passe à 27,5 quand l'effort est associé (tableau 1). La prise simultanée d'alcool ne potentialise pas le risque propre du médicament.

DISCUSSION

Les AA de l'enfant sont 3,6 fois plus fréquentes que chez l'adulte [18]. Cependant le CA est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte : 5,7 % des AA vs 24,4 %. Il ne reconnait aucun facteur médicamenteux associé (sauf chez un adolescent).

La physiopathologie du choc anaphylactique repose d'une part sur une hyperperméabilité capillaire associée à une vaso-dilatation, entraînant une hypovolémie profonde par exhémie plasmatique. Elle repose d'autre part sur une modification secondaire — diminution — du débit cardiaque. L'hypoxie tissulaire consécutive peut être accentuée. L'homéostasie est réalisée par une activation réflexe sympathique qui provoque au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire la sécrétion de rénine entraînant la génération d'angiotensine 1, et une sécrétion de catécholamines par la médullo-surrénale [19].

Le mécanisme du choc anaphylactique reconnait en préalable une sensibilisation IgE-dépendante. Le CA alimentaire, chez l'enfant, survient constamment sur un

terrain atopique. Il n'en est pas toujours ainsi chez l'adulte, invitant à apprécier l'implication éventuelle de facteurs de risque endogènes et exogènes. Les facteurs endogènes liés à des pathologies pré-existantes sont bien identifiés : une maladie asthmatique, surtout sérieuse, une mastocytose (systémique plus que cutanée, et surtout lorsque le taux basal de tryptase sérique est élevé), une cardiopathie pré-existante, sont des facteurs prédisposant à une anaphylaxie sévère, voire létale [5-9]. D'autres facteurs endogènes, génétiques, sont des polymorphismes modulant diverses activités enzymatiques permettant la synthèse des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie comme leur dégradation [20-22]. Une synthèse accrue de leucotriènes, par surexpression de LTC4 synthase, ou bien une altération de dégradation de médiateurs vaso-actifs, comme la bradykinine et le PAF-acether, liée à un déficit en aminopeptidase P ou/et en enzyme de conversion,ou en PAF acether-hydrolase, pourraient accentuer la gravité d'une réaction allergique. Le déficit en PAF-acether hydrolase est formellement identifié dans l'anaphylaxie mortelle [22]. Un dysfonctionnement du système rénine-angiotensine, dans le sens d'une déficience en rénine et angiotensine, a été objectivé dans l'anaphylaxie aux hyménoptères, ainsi qu'une absence de réponse homéostasique après le déclenchement de la réaction clinique par test de provocation réaliste au venin [23, 24]

Chez l'adulte, l'âge apparaît nettement comme facteur de risque de choc anaphylactique, d'autant plus si l'adulte est âgé de plus de 45 ans (17,3 % de fréquence relative de CA en dessous de 45 ans, 54,6 % au-dessus).

Il est vrai que l'âge est un facteur de confusion dans la relation entre prise médicamenteuse et choc car la fréquence de prise médicamenteuse est liée à l'âge. Cependant l'âge peut comporter un risque qui lui est propre, en raison de nombreux facteurs du vieillissement qui seraient facilitateurs. Ce sont une diminution de la fonction cardiaque, marquée par une diminution de vitesse de remplissage ventriculaire (moins 35 %), une plus grande sensibilité à l'ischémie, une rigidité artérielle altérant les possibilités de vasocontriction, une diminution quantitative de la régulation circulatoire orthostatique mettant en jeu le tonus veineux, les barorécepteurs, le débit cardiaque et la vasoconstriction artérielle, ce qui entraîne une majoration des risques d'hypotension orthostatique [25]. Il a été montré que des cas de mort anaphylactique surviennent lors du passage à l'orthostatisme [26]. Au niveau des métabolismes, des anomalies de production et de destruction des espèces réactives de l'oxygène pourraient caractériser le vieillissement [25]. Or l'activation des cellules-cible, mastocytes et basophiles, s'accompagne de génération d'ERO. Ils peuvent favoriser l'histamino-libération des cellules humaines [27].

On connaît la prépondérance du sexe féminin dans les AA de gravité minime ou moyenne (64 % des cas). Le sexe masculin est noté dans 54,6 % des CA de l'adulte vs 36,1 % dans les AAmm. Il est incertain que le sexe masculin soit un facteur de risque. Un biais peut-être que les hommes consultent moins fréquemment que les femmes lorsque la réaction clinique d'AA est minime ou modérée.

Les facteurs exogènes que sont les médicaments, à risque d'interférence avec la physiopathologie du choc anaphylactique, sont peu étudiés. L'étude de 1995 indi-

quait qu'une prise simultanée d'aspirine, ou un traitement concomitant par beta bloqueur, étaient notés dans 4,9 % des cas reçus dans les services d'urgence et de spécialités médicales [1]. Ce chiffre était minoré par une absence de relevé systématique. Cette étude fondée sur un recueil à but prospectif souligne qu'ils caractérisent 40,8 % % des chocs anaphylactiques de l'adulte, ce qui est significativement plus élevé que la fréquence observée : 14,9 %, dans les AAmm (OR : 3,94, p<0,0005).

Le fait que l'aspirine soit un facteur de risque d'anaphylaxie sévère a été bien documenté au Japon. Son rôle a été formellement établi par la comparaison de tests de provocation à l'aliment, négatifs sans aspirine et positifs avec la co-administration [14, 15]. Même les faibles doses utilisées en prévention d'accidents cardiovasculaires paraissent à risque [28]. La fréquence de la prise d'aspirine est confirmée dans cette étude sur une population française puisqu'elle concerne 15,8 % des CA (vs 1,7 % des AAmm). Le mécanisme d'action est prioritairement l'augmentation de perméabilité intestinale [29]. Celle-ci favorise un passage accru de l'allergène dans le sang comme il a été montré pour un allergène majeur de la farine de blé, l'omega 5 gliadine [30]. L'aspirine en bloquant la cyclo-oxygénase pourrait aussi favoriser une synthèse accrue de leucotriènes, chez certains sujets [20].

En ce qui concerne les AINS la littérature ne fait état que d'un cas [31]. Leur consommation pourrait être particulièrement fréquente en France. Cette étude apporte la confirmation de ce facteur de risque puisqu'ils sont notés dans 6,6 % des CA (vs 0,9 % dans les AAmm). Les mécanismes d'action sont similaires à ceux de l'aspirine, tant par leur inhibition de la cyclo-oxygénase que par l'hyperperméabilité intestinale [32].

Il est établi que les beta- bloqueurs sont des facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie per-anesthésique et médicamenteuse [10, 33-36]. Les mécanismes invoqués sont la facilitation de l'histamino-libération, et le caractère réfractaire du collapsus à l'adrénaline qui serait lié à la « down regulation » des récepteurs alpha, secondaire à ce traitement [10, 34, 36].]. Le fait que les alpha-bloquants ne sont pas décrits comme facteurs de risque d'anaphylaxie paraît militer contre cette hypothèse. Par contre la beta-stimulation au niveau de l'endothélium prévient l'hyperperméabilité dans l'anaphylaxie expérimentale [37]. On peut donc concevoir que les bêtabloqueurs s'opposent à cet effet bénéfique. Cette étude objective 10,5 % de CA qui étaient traités par betabloqueurs alors que ce traitement figurait seulement dans 1,7 % des AAmm (OR : 6,79). Sur huit patients traités par beta-bloqueur, quatre recevaient une association avec l'aspirine (un cas), des AINS (deux cas), un IEC (un cas).Un patient traité pour cardiomyopathie hypertrophique associait betabloqueur, aspirine et sartan. Sept sujets sur huit avaient plus de quarante-cinq ans, dont quatre, plus de soixante ans.

Les IEC pourraient-ils être un facteur de risque de CA ? L'enzyme de conversion de l'angiotensine I est impliqué dans le catabolisme de la bradykinine, également tributaire de l'aminopeptidase P. Le blocage pharmacologique par les IEC entraine des angiœdèmes parfois létaux, chez des sujets qui présentent de façon latente une déficience en aminopeptidase P [38]. Des allergies sévères aux fruits à coque

lorsqu'elles s'expriment par un angiœdème pharyngo-laryngé sont liées à un taux bas de l'enzyme de conversion, sans modification du taux d'aminopeptidase P. [39]. Une observation a montré le rôle d'un traitement par IEC, déclenchant un CA [40]. Cette étude établit l'implication des IEC dans le collapsus anaphylactique, l'odds ratio étant particulièrement élevé : 13. La facilitation d'un collapsus dépendrait d'un double mécanisme : d'une part, le blocage de l'enzyme de conversion induisant un taux abaissé d'angiotensine 2, est susceptible d'altérer la réponse homéostasique. D'autre part, la bradykinine insuffisamment dégradée pourrait additionner son action puissamment vaso-dilatatrice aux effets de l'histamine et des leucotriènes.

La prise d'alcool a été relevée dans diverses observations faisant l'hypothèse d'un risque lié à l'augmentation possible de la perméabilité intestinale et au fait que son métabolite, l'acétaldéhyde, est vaso-dilatateur [41-43]. Ceci pourrait accentuer la vaso-dilatation d'origine histaminique et aggraver l'hypotension. Il favorise très probablement l'extériorisation clinique d'une sensibilisation, mais ni isolément, ni en association avec un médicament, il ne constitue un risque de sévérité.

Par contre, l'exercice associé à la prise de médicament potentialise de façon drastique le risque propre du médicament, l'odds ratio pour le médicament seul étant de 5,1 alors que l'association de l'exercice obtient un odds ratio de 27,5. Ceci a été antérieurement noté [14, 15, 44] et pourrait être lié à l'induction d'une hyperperméabilité intestinale pour l'allergène, chez des sujets sensibilisés, fait démontré chez l'animal comme chez l'homme [29, 45]. La franche stimulation du système nerveux parasympathique, initiée par l'effort, pourrait aussi favoriser l'histamino-libération car les mastocytes humains ont des récepteurs cholinergiques [46].

On note l'absence de prise d'alpha-bloquants et d'inhibiteurs calciques dans les prises médicamenteuses des sujets présentant un CA, ainsi que l'absence de prise d'inhibiteurs de pompe à proton, incriminés dans la facilitation de sensibilisations alimentaires [47]. De même on note l'absence de médicaments inhibant la di-amine-oxydase, enzyme majeur pour la dégradation de l'histamine : antibiotiques (acide clavulanique, céfuroxime et cefotiam, imipénem, isoniazide, métronidazole, pentamidine), mucolytiques (ambroxol, acétylcystéine), et d'autres médicaments : dihydralazine, propafénone, vérapamil, dobutamine, aminophyline salazosulfapyridine [48].

CONCLUSION

L'identification d'interférences pharmacologiques dans les mécanismes du choc anaphylactique doit retenir toute l'attention dans la mesure où leur identification permet une prévention. Cette étude légitime une prévention secondaire s'adressant aux patients présentant une allergie ou des sensibilisations alimentaires encore sans expression clinique : chez les allergiques alimentaires, l'éviction de l'allergène, pierre angulaire de la prévention, ne met pas à l'abri du risque d'accident par allergène inapparent. Chez les sujets simplement sensibilisés, les évictions alimentaires sont sans objet et pourraient même être nocives. Les conseils soutenus par cette étude sont

l'abstention de prise d'aspirine ou d'AINS au début des repas, tout en reconnaissant que des traitements de plusieurs jours sont aussi incriminables, alors que la prise médicamenteuse est faite à distance de l'ingestion de l'allergène... Une contre-indication de traitement par betabloqueurs ou par IEC doit être nuancée : elle ne peut être systématique dans la mesure où le bénéfice thérapeutique dans les cardiopathies paraît supérieur au risque d'aggravation d'une anaphylaxie, elle-même aggravée par une cardiopathie[49]. Par contre, le traitement de l'HTA a plus de possibilités de faire appel à d'autres classes thérapeutiques. L'âge avancé doit faire envisager la conjonction de divers facteurs dont le vieillissement cardio-vasculaire parait le plus important. La vigilance vis-à-vis de tout médicament pris conjointement avec l'allergène alimentaire devra être étendue à toutes les classes pharmacologiques. En raison du rôle majeur d'un dysfonctionnement endothélial dans la pathogénie du choc anaphylactique, et de la richesse prévisible des polymorphismes enzymatiques impliqués dans la synthèse et la dégradation des médiateurs de l'anaphylaxie, aucune nouvelle interférence ne devrait être éliminée a priori [50].

REMERCIEMENTS

Nous remercions pour sa collaboration au recueil des données informatisées Monsieur Philippe Lemerdy, administrateur de la banque de données du CICBAA.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. — L'anaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquête multicentrique française. Bull Acad Natl Med 1995, *179,* 161-84.

[2] Gupta R., Sheikh A., Strachan D., Anderson HR. — Time trends in allergic disorders in the UK. Thorax 2006*, 62,* 91-6.

[3] Poulos L.M., Waters A.M., Corell P., Loblay R.H., Marks G.B. — Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. J Allergy Clin Immunol 2007*, 120,* 878-84.

[4] Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., Kanny G. — Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. Allergy 2005, *60*, 443-51.

[5] Gonzales de Olano D., de la Hoz Caballer B., Nunez Lopez R., Sanchez Munoz L., Cuevas A M., Dieguez M. C. — Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). Clin Exp Allergy 2007, *37*, 1547-55.

[6] Brokow K., Jofer C., Behrendt H., Ring J. — Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy, 2008, *63,* 226-32.

[7] Mueller U.R. — Cardiovascular disease and anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007, *7*, 337-41.

[8] Greenberger P.A., Rotskoff B.D., Lifschultz B. — Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. Ann Allergy Asthma Immunol 2007, *98,* 252-7.

[9] Ring J., Brokow K., Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. Novartis Found Symp 2004*, 257,* 6-16.

[10] Toogood J.H. — Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. J Allergy Clin Immunol, 1988, *81*, 1-5.

[11] Moller R., Paul E. — Acetylsalicylic acid as an augmentation factor in food allergy. Hautarzt, 1996, *47,* 281-3.

[12] Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Faller J.P., Levan D., Kohler C. — Severe anaphylactic shock with heart arrest caused by coffee and gum arabic, potentiated by beta-blocking eyedrops Rev Med Int 1993, *14,* 107-11.

[13] Flais M.J., Kim S.S., Harris K.E., Greenberger P. — Salmon caviar-induced anaphylactic shock. Allergy Asthma Proc 2004, *25,* 233-6.

[14] Dohi M., Suko M., Sujiyama H., Yamashita N., Tadokoro K., Okudaira H. — *et al.* 3 cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in which aspirin intake exacerbated anaphylactic symptoms Arerugi, 1990, *39,* 1598-604.

[15] Harada S., Horikawa T., Ashida M., Kamo T., Nishioka E., Ichinashi, M. — Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Br J Dermatol 2001, *145*, 336-9.

[16] Williams L.W. — Skin testing and food challenges for the evaluation of food allergy. Curr Allergy Rep 2001, *1,* 61-6.

[17] Sampson H. — Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. J All Clin Immunol 2005, *115,* 584-91.

[18] Moneret-Vautrin D.A., Morisset M. — Adult food allergy. Curr Allergy Asthma Rep, 2005, *5,* 80-5.

[19] Dewachter P., Jouan-Hureaux V., Franck P., Menu P., De Talance N., Zannad F., *et al.* — Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. Anesthesiology 2005, *103*, 40-9.

[20] Cowburn A.S., Sladek K., Soja J., Adamek L., Nizankowska E., Szeklik A., *et al.* — Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J Clin Invest 1998, *101,* 834-46.

[21] Drouet C., Desormeaux A., Robillard J., Ponard D., Bouillet L., Martin L. *et al.* — Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: Effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. J Allergy Clin Immunol.2007, *121,* 429-33.

[22] Vadas P., Gold M., Perelman B., Liss G.M., Lack G., Blyth T., *et al.* — Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. N Engl J Med 2008, *358,* 28-35.

[23] Hermann K., von Tschirschnitz M., Ebner von Eschenbach C., Ring J. — Histamine, tryptase, norepinephrine, angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme, angiotensin I and II in plasma of patients with hymenoptera venom anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol, 1994, *104,* 379-84.

[24] Hermann K., Ring J. — The renin-angiotensin system in patients with repeated anaphylactic reactions during hymenoptera venom hyposensitization and sting challenge. Int Arch Allergy Immunol, 1997, *112*, 251-6.

[25] Le Gall J.Y., Ardaillou R. — Rapport au nom de la Commission I (Biologie). Biologie du vieillissement Académie de Médecine 2009.

[26] Pumphrey R. — Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000, *30*, 1144-50.

[27] Poch B., Gansauge F., Gansauge S., Anger T., Nilsson U., Schoenberg M.H., *et al.* — Release of histamine in whole blood by oxygen radicals: division between specific and unspecific processes. Inflamm Res 1996, *45,* 428-33.

[28] Fujii H., Kambe N., Fujisawa A., Kohno K., Morita E., Miyachi Y. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Induced by Low Dose Aspirin Therapy. Allergol Int 2008, *57*, 97-8.

[29] Rabassa A.A., Goodgame R., Sutton F.M., ou C.N., Rognerud C., Graham D.Y. — Effects of aspirin and Helicobacter pylori on the gastroduodenal mucosal permeability to sucrose. Gut 1996 ; 39: 159-63.

[30] Matsuo H., Morimoto K., Akaki T., Kaneko S., Kusatake K., Kuroda T., *et al.* — Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2005, *35*, 461-6.

[31] Vidal C., Bartolome B., Gonzalez-Quintela A., Rodriguez V., Armisen M. — Prawns, barnacles, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effect modifiers or interaction ? J Invest Allergol Clin Immunol, 2007, *17*, 113-8.

[32] Smecuol E., Bai J.C., Sugai E., Vazquez H., Niveloni S., Pedreira S., *et al* — Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2001, *49,* 650-5.

[33] Hhannaway P.J., Hopper G.D. — Severe anaphylaxis and drug-induced beta-blockade. N Engl J Med, 1983, *308*, 1536.

[34] Laxenaire M.C., Torrens J., Moneret-Vautrin D.A. — Fatal anaphylactic shock in a patient treated with beta-blockers. Ann Fr Anesth Reanim, 1984*, 3*, 453-5.

[35] Javeed N., Javeed H., Javeed S., Moussa G., Wong P., Rezai F. — Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. Cathet Cardiovasc Diagn, 1996, *39,* 383-4.

[36] Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T. — Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. Arch Intern Med 1993*, 153,* 2033-40.

[37] Inagaki N., Miura T., Nagai H., Koda A. — Antiallergic mechanisms of beta-adrenergic stimulants in rats. Life Sci, 1992, *51,* PL201-5.

[38] Adam A., Desormeaux A., Moreau M.E. — Physiopathology of the acute adverse effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors Bull Acad Natl Med 2007, *191,* 1433-43 ; discussion 1443-4.

[39] Summers C.W., Pumphrey R.S., Woods C.N., McDowell G., Pemberton P.W., Arkwright P.D. — Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. J Allergy Clin Immunol.2008, *121*, 632-8.

[40] Moneret-Vautrin D. A, Blain H., Kanny G., Bloch Y. — Anaphylaxis to walnuts and pine nuts induced by ACE. Allergy, 1998, *53*, 1233-1234.

[41] Yunginger J.W., Sweeney K.G., Sturner W.Q., Giannandrea L.A., Teigland J.D., Bray M. — Fatal food-induced anaphylaxis. JAMA, 1988, *260,* 1450-2.

[42] Drouet M., Sabbah A., Le Sellin J., Bonneau J.C., Gay G., Dubois-Gosnet C. — Fatal anaphylaxis after eating wild boar meat in a patient with pork- cat syndrome Allerg Immunol (Paris) 2001*, 33,* 163-5.

[43] Imai K., Tokuno T., Sakamoto S., Kondo Y., Tsujisaki M., Sugiyama T. *et al.* — A case of food-dependent anaphylaxis induced by alcohol Arerugi, 1992*, 41,* 1419-22.

[44] Aihara M., Miyazawa M., Osuna H., Tsubaki K., Ikebe T., Aihara Y., *et al.* — Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. Br J Dermatol 2002*, 146*, 466-72.

[45] Yano H., Kato Y., Matsuo T. — Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice. Eur J Appl Physiol 2002*, 87,* 358-64.

[46] Sudheer P.S., Hall J.E., Donev R., Read G., Rowbottom A., Williams P. E. — Nicotinic acetylcholine receptors on basophils and mast cells. Anaesthesia 2006, *61*, 1170-4.

[47] Scholl I., Untersmayr E., Bakos N., Roth-Walter F., Gleiss A., Boltz-Nitulescu G., *et al.* — Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. Am J Clin Nutr 2005, *81,* 154-60.

[48] Sattler J., Hesterberg R., Lorentz W., Schmidt U., Crombach M., Stahlknecht C.D. — Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? Agents Actions, 1985*, 16,* 91-4.

[49] Tenbrook J.A., Wolf M.P., Hoffman S.N., Rosenwasser L.J., Konstam M.A., Salem D.N. — Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113, 977-82.

[50] Korhonen H., Fisslthaler B., Moers A., Wirth A., Habermehl D., Wieland T., *et al.* — Anaphylactic shock depends on endothelial Gq/G11. J Exp Med, 2009, *206,* 411-420.

DISCUSSION

M. Alain LARCAN

Le mécanisme de médiation par IgE couvre-t-il toute la question de l'anaphylaxie grave et des réactions pseudo-anaphylactiques liées à l'histamine, à la tyramine, etc. ? Ce que vous prouvez pour l'anaphylaxie alimentaire s'applique-t-il aux anaphylaxies aux beta-lactamines, aux anesthésiques, aux venins d'hyménoptères ? Enfin, peut-on parler de prédisposition génétique aux réactions anaphylactiques mortelles comme on commence à l'entrevoir pour les chocs endotoxiniques ? A ce sujet, la communication de Vagas et coll. sur la PAF acétyl-hydrolase est prometteuse et permettra probablement d'autres recherches.

On distingue actuellement les phénomènes complexes d'activation cellulaire impliqués dans l'anaphylaxie IgE-dépendante, des processus plus simples mis en jeu dans les intolérances à l'histamine ou à la tyramine. Cependant on peut rappeler que des accidents histaminiques surviennent chez des sujets traités par des médicaments inhibant la diamine oxydase, et qu'autrefois des accidents mortels avaient été décrits avec les aliments riches en tyramine chez des patients traités par inhibiteurs de mono-amine-oxydase. Un phénomène central, commun aux intolérances, aux amines biogènes et à l'anaphylaxie IgE-dépendante — je pense aux IEC — est donc bien l'inhibition enzymatique. Mais dans le cas de l'anaphylaxie, d'autres types d'interférences pharmacologiques s'additionnent : soit blocage de récepteurs, soit déviation de voies métaboliques de certains médiateurs. Le mécanisme de l'anaphylaxie est le même quel que soit l'allergène. Vous avez certainement raison d'envisager l'application de nos données aux anaphylaxies médicamenteuses ou aux hyménoptères. En ce qui concerne une prédisposition génétique, comme vous le soulignez, le déficit fonctionnel en PAF acether hydrolase paraît suffire à rendre compte d'une anaphylaxie mortelle. Celle-ci représente environ 1,5 % des anaphylaxies sérieuses. Il restera à établir, dans les anaphylaxies non mortelles si des polymorphismes enzymatiques peuvent accentuer le risque de certaines interférences pharmacologiques.

M. Jean-Pierre NICOLAS

Faut-il envisager, hors de la découverte d'un nouveau type de médicaments, sa nouvelle aptitude à constituer un facteur de risque ? Comment le démontrer ?

Si l'on admet que le couple — cellules-cibles libérant les médiateurs chimiques et endothélium — est le pivot autour duquel s'articulent les phénomènes d'activation à la base de l'anaphylaxie, on doit penser que tout médicament nouveau ayant des interférences avec ces phénomènes, et ayant en amont un impact démontré sur ce couple, représentera un risque particulier. Une attention à ces impacts sera nécessaire lors de l'évaluation du dossier soumis pour l'AMM, mais il ne faut pas se dissimuler le fait que la véritable suspicion commencera avec les premiers faits cliniques documentant l'implication de ce médicament dans une anaphylaxie sévère... C'est une mission d'allergovigilance clinique qui permettrait dans un second temps, une évaluation pharmacologique.

M. François-Bernard MICHEL

Quel est l'arsenal préventif et curatif « portable », par la personne qui se sait exposée ?

Le consensus général est la prescription d'une adrénaline auto-injectable à la dose habituelle de 0,15 mg pour un enfant de 15 à 25 kilos, 0,30 mg au-dessus. Les réflexions récentes portent sur la dose administrable chez le nourrisson d'une part et d'autre part sur une dose nécessaire de 0,50 mg pour l'adulte. La prévention chez un adulte sous beta-bloquant pourrait faire appel au glucagon pour la trousse d'urgence. Malheureusement elle ne se prête pas à une injection facile par le patient. Sa trousse d'urgence contiendra néammoins deux seringues d'adrénaline auto-injectable soit deux fois 0,30 mg, et un corticoïde comme la prednisolone oro-dispersible. Il est conseillé de remettre un document avertissant du risque d'état réfractaire à l'adrénaline et conseillant les alternatives : vasopressine et bleu de méthylène seront toutefois de la décision du médecin des Urgences ou du réanimateur.

M. Daniel COUTURIER

L'aspirine et les AINS d'un côté, les β bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'autre, augmentent de façon très importante le risque de CA d'origine alimentaire. Ces moyens pharmacologiques sont fréquemment prescrits de façon associée, notamment chez les sujets âgés : en cas d'intoxication doit-on redouter un sur risque cumulé ?

Les données que nous avons sont insuffisantes pour répondre affirmativement mais l'hypothèse méritera d'y prêter attention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 365-404, séance du 3 février 2009

RAPPORT 09-01

Au nom de la Commission I (*Biologie*)

Biologie du vieillissement

Mots-clés : Vieillissement. Longévité. Physiologie cellulaire. Pharmacologie. Sujet âgé.

The biology of aging

Key-words (Index medicus) : Aging. Longevity. Cell physiology. Pharmacology. Aged.

Jean-Yves LE GALL * et Raymond ARDAILLOU *

RÉSUMÉ

Même s'il est inéluctable, le vieillissement est influençable. L'amélioration des conditions d'hygiène et la diminution de la morbidité ont allongé la durée de vie chez l'Homme ; mais la biologie nous apprend que la longévité dans les différentes espèces animales n'est pas une donnée fixe mais modulable en fonction des conditions expérimentales. Le vieillissement fait suite à une période de croissance, puis à une période de reproduction. Pour les uns, la mort survient lorsque l'immortalité de la lignée germinale a été assurée ; pour d'autres, elle est le résultat inévitable de l'usure cellulaire. Quatre processus moléculaires et cellulaires ont été particulièrement étudiés dans divers modèles expérimentaux, dont le ver C. elegans, la mouche D. melanogaster et la souris : — l'inhibition de l'axe insuline/IGF-1 ; — la production des espèces réactives de l'oxygène ; — le raccourcissement des télomères ; — l'autophagie dans les lysosomes. Les maladies génétiques du vieillissement montrent l'importance des lamines qui constituent les filaments intermédiaires du noyau. Une mutation empêchant la maturation complète de la lamine A est la cause de la progeria. Il est difficile de proposer un marqueur biologique du vieillissement. On peut simplement réunir plusieurs paramètres biologiques dont l'augmentation est un facteur de risque de l'athérome et des maladies cardiovasculaires. Nos différents organes vieillissent avec des particularités propres : les vaisseaux deviennent rigides ; le cœur est envahi par la fibrose ; le cerveau subit la dégénérescence neurofibrillaire et des plaques séniles apparaissent ; la rétine est touchée par la dégénérescence maculaire liée à l'âge ; le fonctionnement rénal décline avec la diminution de la filtration glomérulaire ; les défenses immunitaires s'amenuisent ; la reproduction est un cas à part parce que, si la longévité s'est accrue, la chronologie du cycle reproductif et l'âge de la

* Membre de l'Académie nationale de médecine

ménopause n'ont pas été modifiés ; la fréquence des cancers augmente avec l'âge. En raison de l'évolution des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la thérapeutique doit être adaptée à l'âge. En conclusion, des recommandations sont formulées. L'exercice physique et le contrôle de l'apport alimentaire restent les seules mesures préventives validées du vieillissement ; des études récentes contribuent à élucider le mécanisme de leurs effets.

SUMMARY

Although aging is unavoidable, its course can be influenced by various factors, as illustrated by the increase in life expectancy associated with improvements in hygiene and with the general reduction in morbidity. Longevity has also been altered experimentally in some animal species. Aging follows a period of growth and reproduction. Death may occur when the immortality of the germinal line has been ensured. In other cases it results from gradual cellular deterioration. Four principal molecular and cellular processes have been studied in experimental models (mainly mice, worms and fruit flies): — inhibition of the insulin/IGF-1 axis increases life expectancy by allowing a transcription factor (DAF-16 in C. elegans, FoXo in mice) to enter the nucleus, where it stimulates the expression of genes encoding survival-promoting proteins ; one such inhibitor is Klotho protein ; — the detrimental effects of highly toxic reactive oxygen species, mainly produced in the mitochondria, are partly controlled by scavenging molecules and enzymes. Their accumulation leads to DNA, lipid and protein changes, resulting in cell dysfunction ; — the telomeres situated at the ends of each chromosome get shorter with time because of inadequate telomerase activity, and this appears to be associated with diminished longevity ; — autophagia within lysosomes destroys altered proteins and thereby maintains cell homeostasis. However, this activity diminishes with time, resulting in the accumulation of toxic metabolites in the cell, dysfunction of the endoplasmic reticulum and mitochondria, and increased apoptosis. Studies of genetically mediated aging disorders have revealed the importance of lamins (intermediate nuclear filaments). For example, a mutation that prevents the protein lamin A from maturing is the cause of progeria, a disease associated with an acceleration of most aging processes and with premature death. There is no single biological marker of aging. In contrast, a combination of Nt-proBNP, troponin I, C-reactive protein and cystatin may be useful, as increased levels are a risk factor for atheroma and cardiovascular diseases, both of which are associated with aging. The different organs age in different ways: vessel walls become rigid due to protein glycation and develop atheroma ; the heart is invaded by fibrosis ; the brain suffers from neurofibrillar degeneration and senile plaques (responsible for Alzheimer's disease) ; the retina undergoes macular degeneration ; renal function declines in parallel with the fall in the glomerular filtration rate due to a gradual decrease in the nephron pool ; and immune defenses become less effective due to the functional degradation of B and T lymphocytes and thymus involution. Reproduction is a special case: despite the increase in human longevity, the chronology of the reproductive cycle and the age of menopause onset have not changed. The frequency of cancers increases with age, due to the increase in somatic mutations and the decline in immune defenses. Drug therapy must be adapted to age, owing to age-related changes in pharmacology. Physical exercise and dietary measures are currently the only known ways of slowing the aging process.

INTRODUCTION

L'espérance de vie à la naissance et l'espérance de vie à 65 ans ont considérablement augmenté, la première depuis le début du xx^{e} siècle liée à la diminution de la mortalité infantile et à l'amélioration des conditions d'hygiène, la seconde, plus récemment, du fait d'une diminution générale de la morbidité chez la personne âgée qui lui permet, en outre, de vivre cette période de la vie sans incapacités majeures. On est loin de la description par Shakespeare du dernier âge de la vie dans « Comme il vous plaira » où il dépeint le 7^{e} et dernier âge de l'existence comme « un état d'oubli profond où l'homme se trouve sans dents, sans yeux, sans goût, sans rien » *. Cet allongement de la durée de vie maximale ou longévité va rapidement, mais inégalement, gagner les pays en voie de développement à forte croissance. Une telle situation engendre de nombreux problèmes. Au plan médical, elle augmentera la fréquence des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies rénales et des maladies dégénératives du système nerveux. Dans ce rapport, nous laisserons de côté la prise en charge du sujet âgé afin de lui permettre de mener le plus longtemps possible une vie sans handicap, cette question ayant déjà été largement abordée par l'Académie de médecine [1-3]. Notre propos se limitera à la biologie du vieillissement : pourquoi vieillit-on ? Quels sont les processus cellulaires et moléculaires du vieillissement ? Qu'apporte l'étude des maladies génétiques du vieillissement à la compréhension de ces processus ? Y a-t-il des marqueurs biologiques du vieillissement et comment évoluent les paramètres biologiques avec l'âge ? Comment vieillissent nos divers organes, quelles sont les maladies de l'âge et comment différencier les symptômes du vieillissement normal des symptômes pathologiques ? Doit-on adapter la thérapeutique à l'âge et comment ? Avant d'aborder ces différents points, il convient d'essayer de définir l'âge à partir duquel commence la vieillesse ou sénescence. Malheureusement, aucune réponse indiscutable ne peut être donnée à cette question. Fixer un tel âge ne peut être que relatif à une période historique et à un pays donnés. Afin de contourner cette difficulté, il a été proposé de retenir comme âgés les sujets situés à l'extrémité de la partie droite de la courbe de Gauss représentant la répartition de la population en fonction de l'âge (10 à 15 % de l'ensemble). On peut aussi définir le seuil de la vieillesse comme l'âge au delà duquel une certaine proportion de la population devient dépendante. Enfin, on peut fixer arbitrairement ce seuil, par exemple à 75 ans [4].

* « That ends this strange and eventful history, in second childness and mere oblivion, sans teeth, sans taste, sans everything. » William Shakespeare (As you like it, II, 7).

Pourquoi vieillit-on ?

La vie se déroule en trois phases distinctes : le développement qui est le temps de la croissance, la reproduction qui est le temps de la fertilité et seule intervient dans l'évolution biologique, et la sénescence qui est le temps physiologique aboutissant à la mort non accidentelle. Les différentes espèces animales se comportent selon trois schémas. La sénescence rapide se caractérise par une reproduction unique et une involution très rapide après la maturité sexuelle, comme c'est le cas pour le saumon ou la pieuvre. La sénescence graduelle s'accompagne d'une diminution progressive du potentiel de fertilité telle qu'elle est observée chez les mammifères, les oiseaux et dans deux modèles très étudiés, le nématode Caenorabditis (C). elegans et la mouche, Drosophila (D). melanogaster. Dans ces espèces, la longévité diminue avec le potentiel reproductif et l'activité métabolique. Elle augmente avec les capacités de réparation de l'ADN et la taille de l'animal au sein d'une classe donnée.

Dans une même espèce, les facteurs génétiques individuels interviennent comme le montre la comparaison entre jumeaux monozygotes et dizygotes, la différence d'âge au décès du deuxième jumeau étant plus grande chez les seconds. La dernière situation est celle de la sénescence négligeable associée à une fertilité croissante après la maturité, et cela presque jusqu'à la mort, qui est le propre des tortues, des crustacés et de certains poissons. La longévité augmente en même temps que le potentiel reproductif.

Les mécanismes de la sénescence ont donné lieu à deux séries d'hypothèses que l'on peut qualifier, respectivement, de physiologiques et d'évolutionnistes. Selon les conceptions physiologiques, la sénescence est schématiquement un processus inévitable d'usure cellulaire, conséquence de l'accumulation progressive d'effets délétères, indépendant du mode de reproduction. Les processus invoqués sont nombreux dont les plus étudiés sont le stress oxydatif, le raccourcissement des télomères et les mutations du génome somatique conduisant souvent à des tumeurs cancéreuses. Pour les tenants des conceptions évolutionnistes au contraire, la sénescence est une conséquence indirecte de la sélection naturelle, de la fertilité et de la reproduction, de sorte que pour assurer l'immortalité de la lignée germinale, on sacrifie le soma devenu inutile lorsque la descendance est assurée. C'est la notion du « soma jetable », compromis entre le maintien somatique, un vieillissement tardif lié à une faible fécondité, et le coût reproductif, une forte fécondité s'accompagnant d'un vieillissement précoce. Dans le cadre de ces deux théories, se pose la question de la part génétique. Celle-ci est certaine dans quelques modèles, comme la drosophile. En effet, la longévité augmente dans cette espèce au terme de douze générations après sélection systématique des descendants des femelles les plus âgées. On distingue schématiquement deux catégories de gènes : ceux de longévité à expression précoce et ceux de sénescence à expression tardive. Les premiers assurent la maintenance tissulaire (efficacité des voies

métaboliques, réponses aux agressions) et les seconds la maintenance de l'intégrité génomique (réparation de l'ADN). Ces derniers comportent des gènes délétères tardifs non adaptatifs comme ceux de la maladie de Huntington, ou de cas rares de maladies d'Alzheimer ou de Parkinson familiales, et des gènes pléïotropiques antagonistes, bénéfiques au cours du développement, mais qui, réexprimés chez le sujet âgé, contribuent à la sénescence. C'est le cas des gènes responsables de l'ostéogenèse qui, à l'âge adulte, participent à la formation des calcifications valvulaires et artérielles. De plus, certains polymorphismes génétiques d'expression tardive peuvent être délétères ou protecteurs. C'est le cas, par exemple, des modifications cognitives liées à l'âge et à la maladie d'Alzheimer dans lesquelles l'allèle $\in 2$ du gène codant l'apolipoprotéine E est protecteur, contrairement à l'allèle $\in 4$ qui est délétère [5]. Interviennent également des gènes intégrateurs comme ceux des composants de la voie de l'« insulin-like growth factor »-1 (IGF-1), détaillés plus loin, dont l'activation diminue la durée de vie. Un problème particulier est celui de la ménopause qui n'est pas propre à l'espèce humaine puisqu'elle s'observe également chez les chimpanzés et les baleines. Ce serait un processus adaptatif permettant, en arrêtant la reproduction, une meilleure prise en charge des enfants. Au total, il existe une base solide d'arguments montrant des interactions entre produits des gènes de la sénescence, de la longévité et de la reproduction.

Processus moléculaires et cellulaires du vieillissement

La connaissance de ces processus nous a montré que la durée de vie n'était pas une donnée invariable caractéristique de chaque espèce, mais qu'elle pouvait être modifiée suite à des manipulations d'ordre génétique, nutritionnel ou pharmacologique. Parmi ces processus, nous nous limiterons aux plus étudiés, l'axe hormone somatotrope / IGF-1 / insuline, les espèces réactives de l'oxygène (ERO), le raccourcissement des télomères et l'activité autophagique des lysosomes. Le point crucial serait de comprendre quelles sont les relations entre les maladies associées à la vieillesse (cancer, maladies cardiovasculaires) qui rendent compte de la majeure partie des décès et les processus moléculaires et cellulaires du vieillissement normal. D'où la nécessité des études sur les modèles animaux qui constitueront la base rationnelle des éventuelles interventions chez l'Homme.

Axe hormone de croissance (GH) / IGF-1 / insuline

Le modèle de C. elegans [6, 7]

La compréhension des processus du vieillissement a beaucoup progressé avec l'étude de C. elegans, un petit nématode d'environ 1mm de longueur, transparent et se présentant sous deux formes sexuelles, mâle et hermaphrodite. Son génome a été entièrement séquencé ; il mesure 94 Mb et contient environ

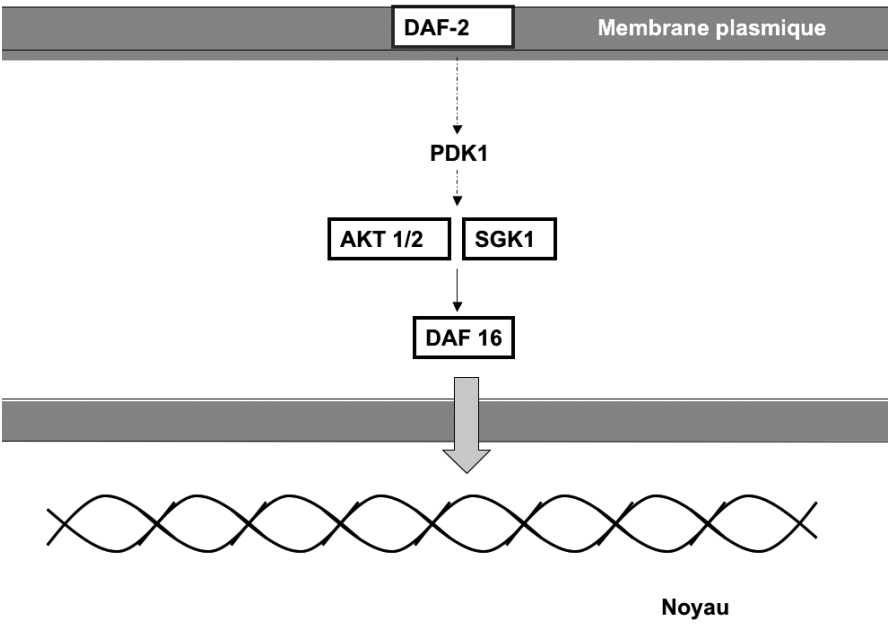


FIG. 1. — La liaison de molécules « insulin-like » au récepteur DAF-2 déclenche l'activation d'une cascade de protéines kinases (générant en particulier du phosphatidyl-inositol 3, 4 diphosphate ou PIP2 et du phosphatidyl-inositol 3, 4, 5 triphosphate ou PIP3). Les principaux éléments de cette voie de signalisation sont PDK1 qui active un complexe protéinique associant AKT1, AKT2 (AKT protéines kinases 1 et 2) et SGK-1. Les 3 kinases de ce complexe contrôlent le facteur de transcription DAF 16 (Foxo) : DAF 16 est inactivé par phosphorylation, ce qui entraîne sa rétention dans le compartiment cytoplasmique ; en cas d'inactivation de la voie par mutation de l'un des gènes (au moins 9), DAF 16 subit une translocation dans le noyau où il module la transcription de nombreux gènes codant protéines chaperonnes, protéines HSP (« heat shock protein »), superoxyde dismutases, catalase, protéines de réparation de l'ADN.
DAF-2 = homologue ancestral du récepteur de l'insuline et de celui de l'IGF-1 ; PDK1 = « 3 phosphoinositide dependent kinase 1 » ; SGK1 = « serum acid glucocorticoid-inducible kinase » ; DAF-16 = homologue de Foxo (sous-classe o des facteurs de transcription FORKHEAD chez les mammifères).

19 000 gènes ; par ailleurs toutes les étapes de son développement, aboutissant à un organisme de 959 cellules, ont été répertoriées. La durée de vie de C. elegans est d'environ dix-sept jours, marquée par des signes de sénescence communs à ceux d'autres espèces : ralentissement et incoordination des mouvements, dégénérescence musculaire, accumulation de lipofuscine, de structures vacuolaires, de protéines oxydées... Le processus de vieillissement peut être interrompu par l'entrée dans un stade de dormance, le stade Dauer, susceptible de durer plusieurs mois suite à une modification des conditions de vie : chaleur, manque de nourriture, surpopulation...

L'axe « insuline / IGF-1 » est le déterminant principal de la durée de vie de C.elegans [8]. Les mutations des gènes homologues aussi bien chez la levure (S. cerevisiae) que chez la mouche (D. melanogaster) ou la souris (M. musculus) ont confirmé le rôle et la conservation de cette voie au cours de l'évolution. De nombreux facteurs régulateurs contrôlent cet axe ; la connaissance de leurs gènes chez le nématode permet d'incriminer les gènes homologues chez les mammifères.

L'entrée dans le stade Dauer est sous la dépendance des gènes *DAF* (DAuer Formation). En 1993, Cynthia Kenyon [9-11] découvre que des mutations du gène *DAF-2* (homologue ancestral du récepteur de l'insuline et de celui de l'IGF-1), entraînant une sous-régulation de la protéine correspondante, sont susceptibles de provoquer un doublement de la durée de vie du nématode, via le facteur de transcription DAF-16 (homologue chez le nématode de FoxO ou sous-classe O des facteurs de transcription Forkhead chez les mammifères). La liaison de molécules « insulin-like » au récepteur DAF-2 déclenche l'activation d'une cascade de protéine-kinases dont PDK1 (« 3 phospho-inositide dependent kinase1 ») et SGK-1 (« serum acid glucocorticoid-inducible kinase ») qui contrôlent le facteur de transcription DAF-16 (FoxO). En effet, ce dernier est inactivé par phosphorylation, ce qui entraîne sa rétention dans le compartiment cytoplasmique ; en revanche, en cas d'interruption de la voie de signalisation par mutation de l'un de ses gènes, DAF-16 subit une translocation dans le noyau où il module la transcription de nombreux gènes codant des protéines chaperonnes, des protéines de choc thermique, des superoxydes dismutases, la catalase, des enzymes de réparation de l'ADN. Les mutations des gènes (au moins neuf) codant les protéine kinases de cette voie de signalisation augmentent la longévité du nématode par inactivation du gène *DAF-16.*

Quatre autres voies de signalisation convergent également sur DAF-16 : la famille des gènes *JNK* (« *c.Jun N terminal Kinase* »), appartenant à une voie activée par le stress et qui sont des régulateurs positifs (diminuant donc la durée de vie), des signaux provenant des cellules somatiques et germinales des gonades dont le rôle est encore mal compris, un gène homologue des gènes *SIRT (sirtuines*) des mammifères appelé *SIR-2 (« Silent Information Regulator 2* ») dont la suractivation allonge la durée de vie du nématode et enfin la kinase « target of rapamycin » (TOR) qui règle l'équilibre entre synthèse et dégradation des protéines et dont l'inhibition prolonge la vie.

Le modèle de la drosophile

L'hypothèse d'une régulation neuro-endocrine de la longévité, développée chez C.elegans a été rapidement confirmée chez la mouche (D. melanogaster). La production de « drosophila insulin-like peptide-2 » (DILP-2), une des sept protéines « insulin-like », par des neurones spécialisés est sous contrôle nutritionnel et endocrine : une perturbation de cette voie, diminuant les taux de DILP-2 circulante, augmente la longévité de la drosophile [12].

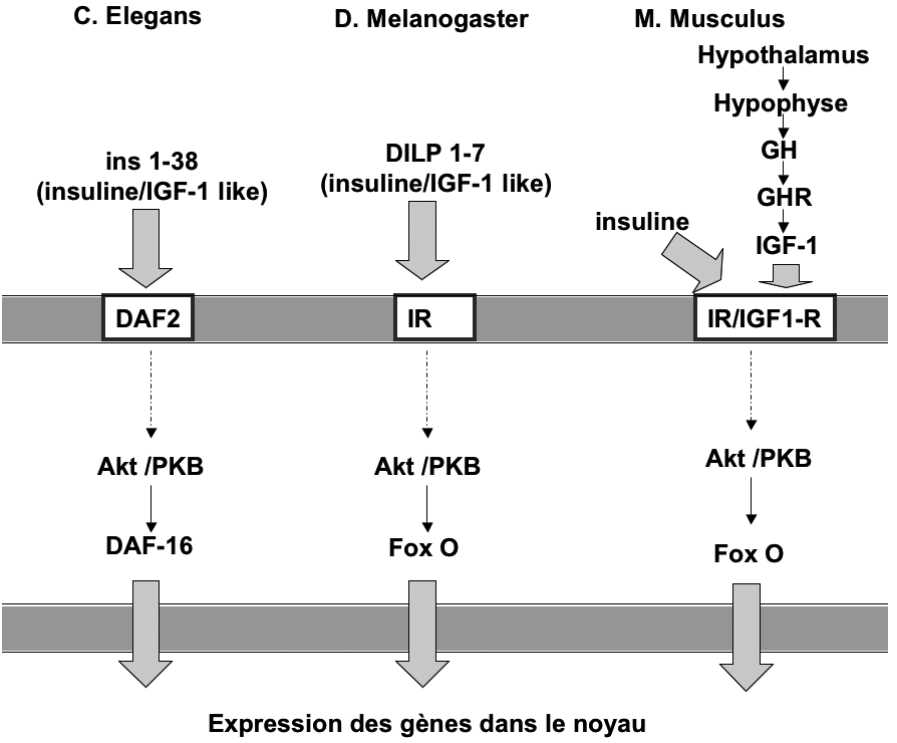


FIG. 2. — Analogie et parallélisme de voies de signalisation IGF-1/insuline chez les nématodes, insectes et mammifères.

Axe GH / IGF-1 / insuline et durée de vie chez les mammifères [13]

Chez les mammifères le récepteur IGF-1R (« insulin growth factor -1 receptor ») est un promoteur de la croissance somatique et, comme dans le cas de son homologue DAF-2 chez C.elegans, son inactivation homozygote est incompatible avec la vie : les souris IGF-1R -/- présentent un retard sévère du développement fœtal et meurent à la naissance par insuffisance respiratoire. Par contre les souris IGF-1R +/- sont viables : malgré un retard de croissance, elles ont un métabolisme énergétique, une nutrition, une activité physique et une fertilité normales ; surtout, leur durée de vie est augmentée en moyenne de 26 %. Cette observation reproduit donc le phénotype des mutations *DAF-2* chez le nématode ; au plan biologique le nombre de récepteurs IGF-1R est réduit de moitié, entraînant une diminution d'activité des voies de signalisation en aval ; les taux plasmatiques de l'IGF-1 sont augmentés, mais les autres paramètres sanguins sont normaux. Il est à noter que l'inactivation hétérozygote du gène *IGF-1R,* ciblée dans le système nerveux central par une

technique CRE-LOX, a également pour résultat une augmentation de la durée de vie, vraisemblablement par un mécanisme endocrinien [14].

La voie de signalisation IGF-1 fait partie de l'axe somatotrope, où l'IGF-1 sécrété par le foie et d'autres tissus, relaie un certain nombre d'effets de l'hormone de croissance (GH), elle même sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse. La sécrétion de l'hormone de croissance est régulée par deux neuropeptides : la somatolibérine (GHRH) qui la stimule et la somatostatine (SRIH) qui l'inhibe, ainsi que par une hormone stimulatrice, la ghréline sécrétée par l'estomac. L'hypophyse sert ainsi de relais entre système nerveux central et tissus périphériques, la voie endocrine transmettant des signaux qui régulent croissance, différenciation, reproduction, métabolisme et réponses au stress. La sécrétion de GH est augmentée lors de la puberté ; en effet, les stéroïdes sexuels agissent sur l'hypothalamus et augmentent l'amplitude des pics de sécrétion de GH. La production d'IGF-1 dépend également de l'état nutritionnel et les concentrations d'IGF-1 sérique s'effondrent lors de restrictions caloriques ou protidiques. La diminution de l'activité de cette voie chez les animaux « knock-out » hétérozygotes augmente la longévité des mammifères [15]. C'est le cas par exemple des souris Ames et Snell, présentant des mutations sur des gènes impliqués dans la différenciation hypophysaire (*Pit-1* et *Prop-1*, respectivement) ; ces souris sont naines, hypothermiques et stériles, mais ont une longévité accrue de 24 %.

Chez l'homme [16, 17], les données concernant les relations entre axe somatotrope et durée de vie sont fragmentaires et d'interprétation difficile. Comme dans l'espèce canine, où la diversité phénotypique est plus grande, une relation inverse entre taille et longévité, a été documentée chez des américains joueurs professionnels de basket-ball, ainsi que dans une cohorte d'espagnols de sexe masculin. Des taux faibles d'insulinémie plasmatique sont associés à une mortalité retardée et d'ailleurs fréquemment retrouvés dans la population des centenaires. Certains polymorphismes des gènes *IGF-1R* et *PI3K* sont surreprésentés dans les populations âgées (plus de 85 ans) ; c'est le cas en particulier du variant Ala-37-Thr situé dans le domaine de liaison de l'IGF-1R à son ligand.

Importance de l'apport calorique [18]

La nutrition peut jouer un rôle important dans la longévité : un animal ne pouvant ingérer que 60 à 70 % de son régime *ad libitum* est en situation dite de restriction calorique, mais son espérance de vie augmente de 20 à 40 %. Chez C. elegans [6-8], trois gènes (*SMK-1, PHA-1, SNK-1*) interviennent dans ce phénomène dont les mutants négatifs ne bénéficient pas d'un allongement de la longévité malgré la restriction calorique. *SMK-1* est un gène de la voie de l'insuline/IGF-1, dont la protéine d'expression est un cofacteur de DAF-16. Il interagit également avec le facteur de transcription PHA-4 (homologue de

FoxA-1 de la famille FORKHEAD), spécifique de la restriction calorique, surtout exprimé dans le tube digestif, les gonades, le système nerveux et influençant la longévité vraisemblablement par un mécanisme endocrine. Enfin SNK-1 est également exprimé dans les cellules neurosensorielles dont celles du goût, ce qui rejoint des observations plus anciennes montrant que des mutants dépourvus de ce sens bénéficiaient d'une augmentation de la longévité.

Chez les mammifères, comme chez C.elegans, l'une des méthodes les plus efficaces pour augmenter la longévité est la restriction calorique [13]. Celle-ci entraîne une diminution de la sécrétion d'IGF-1 et d'insuline, et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ces deux hormones issues d'une duplication génétique chez les vertébrés, exercent leurs effets biologiques en se liant à leurs récepteurs spécifiques (IR et IGF-1R), récepteurs à activité tyrosine kinase, à structure hétérodimérique, exprimés dans la membrane de la plupart des cellules. L'inactivation du récepteur de l'insuline, ciblée au tissu adipeux, augmente la durée de vie des souris d'environ 18 % ; ces souris présentent une diminution de leur masse adipeuse de 30 à 50 % et une baisse de leur insulinémie à jeun de 70 %. En outre elles conservent avec l'âge une bonne tolérance au glucose, et ceci contrairement aux animaux de référence.

Le gène Klotho [19]

Le gène *Klotho (KL),* du nom de la déesse grecque qui file la trame de vie, code pour une protéine transmembranaire exprimée essentiellement dans les reins, les plexus choroïdes du cerveau et l'hypophyse ; elle est libérée dans la circulation sanguine par clivage protéolytique ou sécrétée directement après traduction faisant intervenir un mécanisme d'épissage alternatif. Chez la souris, l'inactivation du gène *KL* a pour conséquence un vieillissement accéléré conduisant à une réduction importante de la durée de vie (2 mois en moyenne au lieu de 24). A l'inverse, la surexpression de *Kl* augmente la longévité des souris. Chez l'homme des mutations du gène *Kl* sont également connues. Elles sont associées à l'apparition précoce de maladies liées à la sénescence (athérosclérose, accidents cardio-vasculaires, ostéoporose....) et à une réduction de la durée de vie. A l'échelon cellulaire, la liaison de la protéine Kl à son récepteur inhibe l'auto-phosphorylation des récepteurs IR et IGF-1R ; de ce fait, elle inhibe également les voies de signalisation en aval et provoque la translocation de FoxO dans le noyau et, ainsi, l'induction de nombreux gènes (codant en particulier pour des enzymes anti-oxydantes comme la manganèse superoxyde-dismutase). Au total, la protéine Kl ralentit donc la sénescence en inhibant la voie de signalisation IGF/insuline.

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et le fonctionnement mitochondrial

L'hypothèse radicalaire du vieillissement, proposée en 1956 par Harman, fait jouer un rôle privilégié aux agressions oxydantes provoquées par les radicaux

libres provenant du métabolisme de l'oxygène. La molécule d'oxygène O_2, du fait de sa configuration orbitale, est susceptible de capter un électron en présence de radiations, de métaux, d'enzymes (NADPH oxydases, complexes I et II de la chaîne respiratoire, cytochrome P450..), de xénobiotiques ou suite à divers stress, pour donner le radical superoxyde O_2^-. Ce radical est ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par les superoxydes-dismutases (SOD) ou en peroxynitrite (NO2O-) par condensation avec le monoxyde d'azote (NO) généré à partir de l'arginine par la NO synthase. Le peroxyde d'hydrogène est décomposé par les catalases, les peroxydases et les peroxyrédoxines ; mais, en présence de fer ferreux (Fe^{2+}), il est transformé en radical hydroxyle °OH par la réaction de Fenton ; ce radical extrêmement réactif est dans un second temps susceptible d'oxyder les molécules voisines. Plusieurs composés, notamment les vitamines E et C, peuvent interagir avec ces radicaux libres et éviter leur accumulation. Les mitochondries, le réticulum endoplasmique et les peroxysomes sont les sites principaux de production des ERO [20].

Les ERO ont une toxicité potentielle importante : oxydation de l'ADN, avec notamment formation de 8 oxoguanine (préalable à une mutation guanine → adénine), l'ADN mitochondrial étant particulièrement exposé en raison de sa proximité physique avec la chaîne de transfert d'électrons et de l'absence de chromatine ; oxydation des chaînes polypeptidiques sur les résidus cystéine, méthionine et tyrosine ; carbonylation et glycation des protéines avec formation d'AGE (« advanced glycation end products ») ; hydroperoxydation des acides gras insaturés, des lipides et des lipoprotéines. Les ERO se trouvent ainsi potentiellement impliqués dans diverses maladies (cancers, athérosclérose, diabète, maladies neuro-dégénératives...) associées à la sénescence [21].

La défense cellulaire contre les effets toxiques des ERO est organisée schématiquement en plusieurs échelons. Lorsqu'ils commencent à s'accumuler dans la cellule, les ERO peuvent être directement neutralisés par les molécules anti-oxydantes présentes (glutathion, vitamines E et C, acide lipoïque, biliverdine...) ou par l'activité d'enzymes (catalase, SOD, glutathion peroxydase...). Dans un deuxième temps, si nécessaire, la réponse cellulaire met en œuvre l'induction de gènes codant pour des enzymes et des protéines anti-oxydantes (catalase, SOD, hème oxygénase, métallothionéines...), des protéines chaperonnes et des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN ou des protéines, et aussi une répression des systèmes susceptibles de générer des ERO (chaîne respiratoire, mono-oxygénases, NADPH-oxydase, cytochrome P450...). En dernier recours l'évolution cellulaire est susceptible de se faire vers l'apoptose.

La théorie radicalaire de Harman explique les altérations physiopathologiques de la sénescence par l'accumulation progressive des ERO et leurs conséquences sur les macromolécules [22]. De nombreux arguments peuvent être avancés en faveur de cette théorie : accumulation avec l'âge des marqueurs biologiques du stress oxydant (8 oxoguanine, dialdéhyde malonique, isopros-

tanes, protéines carbonylées...) ; affaiblissement des mécanismes de réparation des protéines et de l'ADN ; modification du transcriptome avec répression des gènes de la chaîne respiratoire et induction des enzymes anti-oxydantes ; augmentation de la durée de vie des drosophiles par surexpression de la catalase et des superoxyde-dismutases. Néanmoins, pour chacun de ces arguments, des explications différentes peuvent être avancées : alors que dans de nombreuses espèces (C. elegans, M. musculus..) la restriction calorique, source de diminution du stress oxydant, est un facteur de longévité accrue, dans d'autres espèces, en particulier chez les oiseaux, une activité métabolique forte ne s'accompagne nullement d'une diminution de cette longévité. Enfin, une étude récente vient de montrer que, en dépit de leur énorme succès commercial et médiatique, les traitements anti-oxydants étaient en réalité inefficaces sur le vieillissement, ce qui bien entendu fragilise la justesse de cette théorie.

Le principal site de production des ERO étant la mitochondrie par son métabolisme aérobie, cet organite subcellulaire a fait l'objet de nombreuses études montrant que son activité diminuait avec l'âge, parallèlement à une augmentation des dommages de l'ADN mitochondrial (ADNmt) : réarrangements, mutations et délétions [23]. Ces observations sont à l'origine de la théorie mitochondriale du vieillissement, variante de la théorie radicalaire, où les ERO provoquent des lésions de l'ADNmt entraînant anomalies et dysfonctionnement de la chaîne respiratoire, responsables, à leur tour, d'une surproduction de ERO. En fait, les ERO ne sont pas de simples sous-produits du métabolisme énergétique ; ils sont également des régulateurs métaboliques, en particulier des régulateurs des protéines découplantes mitochondriales (« uncoupling proteins » ou UCP), qui réduisent le gradient de protons de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne et, de ce fait, leur propre production.

Les anomalies de l'ADNmt au cours de la sénescence ont été étudiées et répertoriées. Les souris dites « Mutator » possèdent un gène *ADN polymérase* mitochondriale muté ; elles présentent une diminution importante de leur capacité de correction des mutations lors de la biosynthèse de l'ADNmt. Les souris homozygotes ont un taux de mutations 2 500 fois plus élevé que les souris sauvages et développent un phénotype de sénescence prématurée (ostéoporose, alopécie, anémie, perte de graisse sous-cutanée, hypertrophie cardiaque...), associé à une réduction de la longévité ; chez ces animaux cependant, il n'y a ni augmentation des ERO, ni augmentation de la concentration de protéines « oxydées ». Les souris hétérozygotes, bien qu'affectées par un taux de mutations 500 fois supérieur à la normale, ne présentent aucun signe de vieillissement prématuré. Le seuil d'induction d'un phénotype de sénescence précoce, par mutation ou manipulation de l'ADNmt, reste donc considérablement élevé, hors des limites des conditions naturelles. Chez l'Homme, une fréquence de mutations de 50 à 75 % paraît nécessaire pour qu'une anomalie héréditaire de l'ADNmt donne lieu à une affection génétique.

Chez C. elegans le fonctionnement mitochondrial contrôle la durée de vie, et ceci par au moins trois mécanismes : le gène *isp-1* qui code pour une protéine intervenant dans le transfert d'électrons et dont la mutation s'accompagne d'une diminution de la production de ERO et d'un allongement de la vie ; le gène *clk-1* codant pour une enzyme nécessaire à la synthèse d'ubiquinone dont la mutation s'accompagne également d'une augmentation de la durée de vie ; les différentes sous-unités de la chaîne respiratoire dont l'inactivation au stade larvaire est également associée à une diminution de la production des ERO et à un accroissement de la durée de vie. Ces mécanismes mitochondriaux n'ont pas été validés chez les mammifères. En fin de compte, la théorie radicalaire explique certains des aspects du vieillissement, mais elle est loin de rendre compte de la totalité du processus.

La longueur des télomères

En culture de cellules et indépendamment de toute autre cause, le raccourcissement des télomères (10-15 kb dans une cellule native, 3-5 kb après 50-60 passages) lié aux particularités des mécanismes de réplication, est le facteur déterminant de la sénescence réplicative : son passage au dessous d'une taille critique déclenche des signaux d'arrêt des divisions cellulaires et d'activation des voies de sénescence [24]. Chez les vertébrés, les extrémités des chromosomes sont constituées par des répétitions non codantes de la séquence TTAGGG, associées à un complexe protéique. Le brin portant cette séquence, appelé brin G, est un peu plus long que son brin complémentaire et il en résulte donc une extrémité 3′ protrusive. Cette extrémité joue un rôle crucial dans la protection des extrémités des chromosomes [25]. L'ADN télomérique et ses répétitions sont synthétisées par la télomérase, une transcriptase reverse spécialisée [26]. La télomérase synthétise jusqu'à 65-70 répétitions du motif TTAGGG.

La théorie d'Olovnikov reliant longueur des télomères et sénescence réplicative s'est révélée exacte dans le cas de la majorité des cellules somatiques humaines, en raison de l'absence ou de la très faible activité de la télomérase ; la perte d'ADN télomérique est estimée à 15-50 nucléotides par an *in vivo* [27]. Une activité télomérase n'est détectable que dans les cellules somatiques à fort potentiel prolifératif (système hématopoïetique, système immunitaire, epithéliums cutané et intestinal) ; mais cette activité est néanmoins insuffisante à long terme pour préserver la taille des télomères. Par contre une activité télomérase importante, prévenant la sénescence réplicative, est présente dans les cellules germinales, les cellules embryonnaires, les cellules souches et surtout 80 à 90 % des cellules malignes. On doit remarquer que, à âge égal, les télomères des femmes sont plus longs que ceux des hommes, ce qui pourrait, en partie expliquer la longévité plus grande dans le sexe féminin. Des facteurs acquis comme le stress oxydant accompagnant l'inflammation peuvent accélérer le

raccourcissement des télomères. On a, aussi, constaté, que la longueur des télomères était plus courte chez les sujets atteints de maladies vasculaires que ne le laissait prévoir l'âge chronologique.

La question s'est posée de savoir, sur l'exemple de Dolly, la première brebis clonée, si les animaux clonés n'avaient pas des télomères plus courts expliquant un vieillissement et une mortalité précoce. En fait, il semble que, dans le cas de Dolly, la cause en soit l'âge déjà avancé des cellules donneuses de noyaux parce que le phénomène ne s'est pas répété ultérieurement. En outre, les agneaux mis au monde par Dolly avaient des télomères de longueur normale. Le vieillissement accéléré de Dolly s'explique, ainsi, par le fait qu'à sa naissance, Dolly avait déjà l'âge biologique de sa mère, et non celui d'un animal né d'une fécondation naturelle. Enfin, il convient d'ajouter que chez C. elegans la longueur des télomères ne joue aucun rôle sur le potentiel de vie : les nématodes ayant des télomères courts vivent aussi longtemps que ceux ayant des télomères longs. En outre, les mutations des gènes de la voie insuline / IGF-1 n'ont aucune influence sur la longueur des télomères du nématode.

L'activité autophagique des lysosomes

L'autophagie est un processus par lequel les lysosomes dégradent des protéines cytosoliques contribuant ainsi à l'élimination des protéines altérées, indispensable au maintien de l'homéostasie cellulaire. Ces protéines sont reconnues par un chaperon, par exemple la protéine de choc thermique de 70 kDa (hsc 70). Le complexe formé se lie à un récepteur situé sur la membrane des lysosomes, la protéine 2A membranaire liée aux lysosomes (LAMP-2A). La protéine liée au chaperon traverse ainsi la membrane et est dégradée dans les lysosomes. Ce processus décroît avec l'âge, ce qui contribue à l'accumulation de déchets conduisant au déficit fonctionnel tissulaire caractéristique des tissus du sujet âgé et s'accompagnant de modifications histologiques telles que la présence de gouttelettes lipidiques, l'accumulation de lipofuscine, l'altération du réticulum endoplasmique et des mitochondries, l'absence de vacuoles autophagiques. Le nombre de cellules en cours d'apoptose reconnues par l'activation de la caspase-3 est en augmentation. Zhang *et coll.* [28] ont conclu récemment que la diminution de la concentration de LAMP-2A constituait le mécanisme à l'origine du déclin de l'autophagie en montrant que la préservation d'une concentration normale maintenait une activité autophagique normale et retardait l'apparition des symptômes du vieillissement.

Les maladies génétiques conduisant à un vieillissement précoce

Les syndromes progéroïdes (SP) sont des maladies génétiques extrêmement rares, qui miment un certain nombre de signes cliniques du vieillissement. Elles sont dites segmentaires car aucune d'entre-elles ne reproduit la totalité du

phénotype de la sénescence « normale ». Il existe bien entendu un intérêt particulier à étudier ces affections, car certains des mécanismes impliqués dans leur physiopathologie sont également susceptibles d'intervenir dans le vieillissement physiologique. Ces maladies à transmission mendélienne peuvent schématiquement être classées en deux grands groupes ; le premier est celui des laminopathies dues à des mutations du gène de la *lamine A (LMNA)* ou des gènes codant pour des protéines impliquées dans sa maturation, et dont la forme la plus connue est la *progeria* de Hutchinson-Gilford (HGPS) ; le second regroupe les affections par anomalies des gènes de réparation de l'ADN dont les principaux représentants sont les syndromes de Werner, de Cockayne et de Rothmund-Thomson [29].

Les laminopathies, au nombre de dix, sont très hétérogènes cliniquement. Elles peuvent toucher un tissu de manière isolée (ex : les muscles striés dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfus), plusieurs tissus de manière combinée (ex : tissus osseux, adipeux et cutané dans la dystrophie acro-mandibulaire de type A) ou s'étendre à tout l'organisme dans une pathologie systémique comme la HGPS. Il s'agit d'une maladie rarissime (un pour quatre à huit millions de naissances), à transmission autosomique dominante, sévère (âge moyen de décès : 13,5 ans), caractérisée par l'apparition très précoce d'un ensemble de symptômes normalement liés à la sénescence. Le phénotype associe ainsi un retard de croissance sévère, une dysmorphie faciale (oreilles fines avec implantation basse, micrognathie, nez fin en bec d'oiseau) , diverses anomalies squelettiques (dont les plus caractéristiques sont l'ostéolyse des clavicules, l'acro-ostéolyse des phalanges distales, le retard de fermeture des fontanelles, l'ostéoporose, la rigidité croissante des articulations, la gracilité des diaphyses et des côtes), une dystrophie/atrophie musculaire généralisée accompagnée de fortes douleurs, des anomalies cardiovasculaires précoces et sévères (athérosclérose, hypertension artérielle diastolique, cardiomégalie), la mort étant due, la plupart du temps, à un infarctus du myocarde, des atteintes cutanées (peau fine, atrophique et parcheminée ; absence de panicule adipeux, lésions focales sclérodermiformes avec zones hyperpigmentées, alopécie, absence de sourcils, veines superficielles proéminentes, lipodystrophie). Cependant, comme dans le cas de tous les syndromes progéroïdes connus, tous les processus du vieillissement ne sont pas accélérés : l'incidence des cancers n'est pas augmentée, la cataracte et la surdité ne sont pas observées, enfin les fonctions cognitives de ces enfants sont normales. Quelques patients atteints de syndrome de Werner présentent également des mutations du gène *LMNA*. Dans la grande majorité des cas, cette affection dont l'expression clinique est assez voisine de celle du syndrome de Hutchinson-Gilford, mais avec une évolution retardée, est due à des mutations du gène *WRN* qui code pour une hélicase de la famille RecQ.

Les lamines appartiennent à la superfamille des filaments intermédiaires (FI) et en constituent le type V, c'est à dire les filaments intermédiaires nucléaires.

Elles forment un réseau filamenteux au niveau de la lamina nucléaire et sont considérées comme les principaux acteurs de la structure et du maintien de l'intégrité du noyau. Elles ont des interactions avec les protéines du feuillet interne de l'enveloppe et les protéines de la matrice nucléaire. Elles sont impliquées dans de nombreux mécanismes comme la régulation génique, l'organisation chromatinienne, la réplication de l'ADN, l'épissage... Il existe deux types de lamine : les lamines de type B sont exprimées à tous les stades du développement et sont indispensables à la survie cellulaire, tandis que les lamines de type A sont exprimées dans les cellules différenciées.

Les laminopathies résultent de mutations dans le gène de la lamine A (chromosome 1q21), composé de 12 exons et produisant quatre transcrits par épissage alternatif. La lamine A est d'abord traduite sous forme d'un précurseur de 664 acides aminés, la prélamine A, qui est ensuite transformée en lamine A (646 acides aminés) en quatre étapes, mettant chacune en jeu des enzymes spécifiques : addition d'un groupement farnésyle sur une cystéine par une farnésyltransférase, clivage des trois derniers acides aminés de l'extrémité C.terminale par une endoprotéase, fixation sur le groupement carbonyle de la cystéine farnésylée, devenue terminale, d'un groupement méthyle, clivage des 15 derniers acides aminés carboxyterminaux du précurseur par ZMPSTE 24 (« Zinc Metallopeptidase Protein » homologue à STE 24), entraînant l'élimination du groupement farnésyle et la maturation définitive en lamine A.

La *progeria* typique est associée à une mutation hétérozygote de l'exon 11 (c.1824 C>T) du gène *LMNA* ; cette mutation est dite silencieuse car elle ne change pas la séquence en acides aminés (p. G608G) ; par contre elle induit l'activation d'un site cryptique d'épissage, situé en 5' de la mutation (entre les nucléotides 1818 et 1819), produisant un transcrit délété des 150 dernières paires de bases de l'exon 11 et, en définitive, une forme tronquée de prélamine A, appelée progérine ou lamine Δ50. Le site de clivage par ZMPSTE 24 étant situé à l'intérieur de la délétion, la maturation complète du polypeptide n'est pas possible : il peut subir l'étape de farnésylation, le premier clivage, la carboxyméthylation, mais non la deuxième coupure protéolytique. La progérine présente donc, non seulement une délétion de 50 acides aminés, mais également trois autres anomalies structurales : un groupe farnésyle, une méthylation de la dernière cystéine et 15 acides aminés supplémentaires, normalement absents de la lamine A et provenant de la prolongation du cadre de lecture dans l'intron 11-12.

L'utilisation d'anticorps anti-lamine A a montré l'existence dans les cellules de patients atteints de HGPS (ainsi que d'autres laminopathies), de nombreuses anomalies nucléaires : hernies, lobulations, perte de l'hétérochromatine périphérique et répartition anormale des pores nucléaires en « clusters ». La sévérité du phénotype apparaît en relation directe avec la quantité de précurseur accumulé. L'état farnésylé qui maintient le polypeptide lié à la membrane du réticulum est déterminant dans la physiopathologie de ces maladies ; c'est

la raison pour laquelle sont envisagés des traitements visant à empêcher, au moins partiellement, la farnésylation des prélamines par des inhibiteurs de la voie de biosynthèse du farnésylpyrophosphate (et donc du cholestérol) : statines (inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzymeA réductase ou HMG-CoA réductase) ou biphosphonates (inhibiteurs de la farnésylpyrophosphate synthétase). Une autre approche thérapeutique potentielle est l'utilisation de microARNs pour inhiber la traduction de la lamine A, ou l'utilisation d'oligonucléotides se liant au site cryptique pour inhiber l'épissage aberrant.

Il a été montré que le site cryptique d'épissage dévoilé par la mutation p.G608G, s'active également de façon aléatoire dans les cellules de sujets sains et ceci de façon croissante avec l'âge. Néanmoins, les signes et les pathologies qui se développent au cours de la sénescence « normale », dépassent largement le cadre du tableau clinique des syndromes progéroïdes, qui ne représentent qu'un modèle partiel de vieillissement.

Évolution des paramètres biologiques avec l'âge [30]

Comme indiqué plus haut, la définition du vieillissement n'est ni simple ni univoque. Selon Maurice Tubiana (2004) la transformation d'un adulte sain en personne sénescente est marquée par une diminution graduelle des performances physiques, par une moindre résistance aux infections bactériennes et virales, par l'apparition éventuelle d'infirmités, en particulier loco-motrices, et par une probabilité croissante de développer diverses maladies (maladies cardiovasculaires, diabète, cancers, troubles mentaux...). Un biomarqueur du vieillissement est *a priori* un paramètre qui seul ou en association avec d'autres, serait susceptible de mieux prédire la capacité fonctionnelle à un âge avancé que ne le fait l'âge chronologique. Quatre critères sont ainsi retenus par l'« American Federation of Aging Research » [31] pour définir un tel marqueur ; il doit être un meilleur témoin de l'espérance de vie que l'âge chronologique, refléter les mécanismes intrinsèques de la sénescence, et non les effets de la maladie, pouvoir être déterminé de façon répétée sans préjudice pour la personne concernée (tests sanguins ou examens d'imagerie médicale), enfin pouvoir être testé sur l'animal avant d'être validé chez l'homme. L'analyse de l'évolution des marqueurs biologiques usuels avec l'âge apparaît comme la meilleure méthode pour sélectionner à cet effet un ou plusieurs d'entre eux. En fait cette analyse, en particulier l'établissement de valeurs de référence, se heurte à de nombreuse difficultés : faire la différence entre variations liées à l'âge et celles dues à des processus pathologiques, définir le concept de « vieillir en bonne santé », prendre en compte ou non les pathologies bénignes et les traitements médicamenteux au long cours (traitement hormonal substitutif de la ménopause, traitements antihypertenseurs...). En définitive, aucun des tests actuellement utilisés en pratique médicale ne répond strictement aux critères précédemment énoncés et ne peut donc être retenu sans réserve. En

outre la plupart des études effectuées à ce jour ont été surtout orientées vers la recherche de modifications biologiques capables de prédire l'apparition prochaine d'événements pathologiques et d'en faire le diagnostic à l'état préclinique. De ce fait, on est passé des limites de référence (la normale, en fonction de l'âge, établie à partir des courbes de répartition à un âge donné) aux limites de décision (à partir de quelle valeur, faut-il traiter ?) et aux cibles thérapeutiques (quelle valeur un traitement efficace doit-il atteindre ?).

Dans le domaine cardiovasculaire, le taux plasmatique de cholestérol total dont l'augmentation est continue chez la femme, se stabilise au contraire chez l'homme à la cinquantaine, ces changements étant atténués chez les sujets s'adonnant à une activité physique régulière. Les taux plasmatiques de « brain natriuretic peptide » (BNP) et de son précurseur le Nt-proBNP augmentent régulièrement et progressivement avec l'âge aussi bien chez la femme que chez l'homme parce que les conditions de l'éjection à partir du ventricule gauche sont modifiées par l'augmentation du diamètre et de la rigidité des grosses artères. Le suivi d'une cohorte sur plusieurs années a montré une corrélation entre ces taux et les risques de mortalité par accidents cardiovasculaires : au dessus de 50 pmol/l pour le premier et de 120 pmol/l pour le second, ces chiffres définissant une limite de décision (alors que les limites de référence sont respectivement de 1,3 à 27,9, et de 2,4 à 63,8 pmol/l, respectivement). L'évaluation des risques cardiovasculaires est nettement améliorée par la mesure d'une combinaison de plusieurs marqueurs. C'est ce qui apparaît dans un travail récent [32] reposant sur le suivi, pendant 10 ans, d'une cohorte de sujets du sexe masculin chez lesquels ont été mesurés simultanément quatre marqueurs habituellement associés à des maladies cardiovasculaires et rénales : la cystatine, marqueur du débit de filtration glomérulaire, le Nt-proBNP ayant un bon pouvoir prédictif du risque d'accidents cardiovasculaires, la troponine I présentant une association forte avec l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insuffisance rénale et le diabète, la « C reactive protein » (CRP) dite ultrasensible qui est un marqueur de l'inflammation. Le risque de décès est augmenté d'un facteur >3 si deux de ces marqueurs sont simultanément élevés, d'un facteur >7 si 3 d'entre eux le sont et d'un facteur >10 si les 4 biomarqueurs sont anormaux. Par ailleurs, chez les hommes, le taux de lipoprotéine Lp(a) est un facteur indépendant de risque d'athérogénicité et d'accidents cardiovasculaires.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG), estimé par la formule MDRD (« Modification of the Diet in Renal Diseases »), diminue progressivement (environ 0,4 ml/min/ an) à partir de 20 ans. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique (définie par un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m^2) augmente de façon exponentielle à partir de la cinquantaine, et ceci de façon plus rapide chez les femmes que chez les hommes.

Il est classique de distinguer les marqueurs de formation osseuse (ALP ou phosphatase alcaline, BGP ou bone gla protein, PICP ou peptide carboxyter-

minal du procollagène de type I) et les marqueurs de résorption osseuse (ICTP ou télopeptide carboxyterminal du collagène de type I, Pyr ou pyridinoline, Dpyr ou déoxypyridinoline). Tous ces marqueurs, sauf l'ICTP, augmentent avec l'âge chez les sujets en bonne santé. ALP, BGP, Pyr et Dpyr sont significativement plus élevés chez les femmes ménopausées, mais chez celles-ci, il existe une très grande variabilité, rendant difficile l'établissement de limites de référence ; c'est la raison pour laquelle, les chiffres retenus sont ceux obtenus chez des femmes de 35 à 45 ans en bonne santé. Si les taux des marqueurs de résorption osseuse sont à la limite supérieure de la zone de référence, le risque de fracture ostéoporotique est doublé.

Il est habituel de dire que la glycémie augmente régulièrement avec l'âge. En fait dans les études épidémiologiques, après exclusion des diabétiques et des sujets intolérants au glucose, cette augmentation disparaît. Le taux de sérum-albumine diminue lentement (0,1 à 0,2 g par décennie avant 60 ans, 0,2 à 1 g par décennie après 60 ans). Un taux très abaissé est un marqueur de dénutrition chez les personnes âgées. Les carences en vitamine B12 et en folates sont fréquentes et souvent associées : elles touchent 10 % de la population des 60-75 ans et 20 % des plus de 75 ans. Cette fréquence élevée pose la question de l'intérêt éventuel d'une supplémentation alimentaire systématique. Le calcium, outre de nombreuses fonctions biologiques (conduction nerveuse, contraction musculaire, coagulation sanguine, messager intracellulaire...), est avec le phosphore le principal constituant de l'os. La calcémie est maintenue stable tout au long de la vie par l'action combinée de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de la 1-25 dihydroxyvitamine D (pour l'essentiel vitamine D3 ou 1-25 dihydroxy cholécalciférol). Cette régulation est si importante qu'elle peut se faire au détriment du squelette et participer à l'apparition d'une ostéoporose. La vitamine D est apportée par l'alimentation, mais surtout synthétisée dans la peau à partir du 7 déhydrocholestérol sous l'effet du rayonnement ultraviolet de type B (entre 290 et 315 nm), cette capacité du revêtement cutané diminuant avec l'âge. La vitamine D est ensuite transportée au foie où elle est transformée en 25 OH vitamine D (25 OH D), puis dans les cellules rénales pour une deuxième hydroxylation en 1-25 dihydroxyvitamine D (1-25 diOH D). Ce dérivé dihydroxylé repasse dans le sang où sa demi-vie est d'environ quatre heures. Son rôle principal est de stimuler l'absorption du calcium et du phosphore dans l'intestin. Son mécanisme d'action s'apparente à celui des hormones stéroïdes : fixation sur un récepteur nucléaire et régulation de la transcription de certains gènes. Le vieillissement s'accompagne d'une résistance progressive à la 1-25 diOH D. Le statut vitaminique D s'évalue en pratique médicale par le dosage de la 25 OH D, la normalité se situant entre 75 et 150 nmol/l. Les enquêtes montrent une fréquence très importante (plus de 60 %) de l'insuffisance vitaminique D après 60 ans, expliquant qu'une supplémentation systématique puisse être recommandée, en particulier après 80 ans. Enfin l'hormone parathyroïdienne (PTH) hypercalcémiante et hypophosphaté-

miante est sécrétée en réponse à une baisse de la calcémie ; avec l'âge les causes potentielles d'hypocalcémie (dégradation de la fonction rénale et déficit en vitamine D) sont de plus en plus fréquentes ; il est donc logique que dans une enquête systématique la concentration de PTH apparaisse augmentée avec l'âge. En fait les sujets âgés ayant une fonction rénale préservée et un taux normal de vitamine D, ont un taux sérique de PTH identique à celui des sujets jeunes.

La ménopause est marquée par une chute brutale de synthèse des hormones féminines ; seul persiste pendant très longtemps un taux permanent très faible d'oestrogènes ; par contre, la synthèse de progestérone s'arrête complètement [33]. Chez l'homme et la femme âgés, les taux de cortisol circulant sont pratiquement inchangés, la faible diminution de la production cortico-surrénalienne étant compensée par le ralentissement du catabolisme. Cependant, il faut noter que des épreuves de freinage et de stimulation ont mis en évidence une hyperréactivité de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales [34]. La régulation hypophysaire rétroactive est globalement semblable à celle des personnes jeunes. Par contre, la déhydroépiandrostérone (DHEA), sécrétée en majorité sous forme de sulfate par la surrénale, baisse régulièrement à partir de 20-25 ans, cette diminution atteignant 80 % au delà de 80 ans. Au cours du vieillissement, la LH (« luteinizing hormone ») et la FSH (« follicle stimulating hormone ») voient leurs taux augmenter suite à la diminution du rétrocontrôle exercé par les hormones sexuelles ; l'augmentation de la FSH, en particulier, est un signe précoce de ménopause. La GH et l'IGF-1, qui ont des effets fondamentaux de type anabolique, diminuent également avec l'âge, ce qui, comme on l'a vu plus haut, devrait être un facteur favorable de prévention de la sénescence. Enfin, en dehors de l'hypothyroïdie franche, 5 à 6 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, les hypothyroïdies infra-cliniques détectées par l'augmentation des taux circulants de thyréostimuline (TSH) et liées le plus souvent à la présence d'auto-anticorps, augmentent au cours de la sénescence ; au delà de 60 ans, elles atteindraient 20 % des femmes et 8 % des hommes.

Les taux sériques des marqueurs de l'inflammation, tels que la CRP dite ultrasensible augmentent de façon significative dans les deux sexes au cours de la sénescence, mais cette augmentation est d'interprétation difficile en raison d'interférences possibles avec différents états inflammatoires liés à l'âge (athérosclérose, atteintes articulaires...) [35].

Un groupe humain particulièrement intéressant est celui des centenaires. Pour notre pays, l'Institut National d'Etudes Démographiques indique qu'ils étaient 100 en 1900 et 20 115 en 2008. Les projections de population donnent les chiffres de 30 029 en 2030 et 60 302 en 2050 [36]. Indépendamment des facteurs génétiques sans doute multiples et dont l'identification est en cours, ces sujets (bien étudiés au Japon) présentent le plus souvent des valeurs de paramètres hématologiques voisines des limites de référence basses, des taux

de protéines sériques, en particulier d'albumine, bas et des valeurs de lipoprotéines également faibles, proches de celles des sujets jeunes.

Comment vieillissent nos différents organes ?

On ne peut que résumer les constatations effectuées pour les organes et les fonctions les plus étudiées. Nous nous limiterons donc à l'étude du vieillissement cardiovasculaire, oculaire, rénal et cérébral, et à celle du vieillissement des fonctions immunitaires et sexuelles. Enfin, nous considérerons l'augmentation de la fréquence des cancers avec l'âge.

Vieillissement cardiovasculaire **[4, 37].**

Du fait du vieillissement de la population, les maladies cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, infarctus, troubles du rythme.....), associées à une gravité et une mortalité deux à quatre fois plus élevées que chez les adultes jeunes, sont devenues un problème majeur de santé publique. C'est ainsi que dans cette catégorie de population, la consommation de β bloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dont l'efficacité sur la prolongation de la durée de vie est démontrée, est la première cause de dépenses médicamenteuses. Chez le sujet âgé, et en l'absence de maladies associées, le débit cardiaque est conservé, la fonction ventriculaire gauche et la masse myocardique sont normales, mais la vitesse de remplissage ventriculaire est diminuée (moins 35 %). En aval du muscle cardiaque, le vieillissement artériel associé à l'athérome entraîne rigidité et hypertension artérielle (HTA) qui sont des facteurs déterminants des maladies cardiaques. Le traitement de l'HTA systolique au delà de 60 ans a pour résultat une diminution de 30 % des accidents vasculaires cérébraux et de 50 % des insuffisances cardiaques ; les résultats obtenus au delà de 70 ans par le traitement de l'HTA systolo-diastolique sont sensiblement identiques.

En matière de vieillissement cardiaque, le rat est un modèle intéressant du fait de l'absence d'athérome dans cette espèce animale. Chez le rat âgé (au delà de 24 mois), l'hémodynamique est globalement préservée, mais il existe une dysfonction contractile latente. Chez le rat très âgé (à partir de 28 mois) apparaît une altération continue de l'hémodynamique avec installation progressive d'une insuffisance cardiaque due au seul vieillissement. Au plan histologique, le muscle cardiaque du rat sénescent présente une fibrose importante (augmentation d'un facteur 4 de la concentration en collagène et d'un facteur 5 de son maillage, en raison d'une diminution de sa dégradation par les métalloprotéases), une perte significative de myocytes (essentiellement par nécrose) avec hypertrophie compensatrice des cellules restantes. Ces lésions touchent non seulement le muscle, mais aussi le nœud sinusal, entraînant des troubles du rythme. Au plan métabolique, le rat sénescent présente essentiellement une altération de l'homéostasie calcique myocytaire avec accumulation

de calcium intracellulaire après ischémie, diminution des protéines membranaires de transfert, avec par ailleurs diminution des récepteurs β1 adrénergiques et augmentation des récepteurs M2 muscariniques.

Chez l'homme, l'événement biologique majeur est la rigidité artérielle due à une glycation des protéines de la paroi, et les phénomènes de vieillissement cardiaque sont étroitement intriqués avec ceux résultant de l'HTA et de l'athérome coronarien (altérations de la signalisation cellulaire et du métabolisme mitochondrial, sensibilité à l'ischémie). Ce vieillissement, marqué par une hypertrophie myocytaire, est caractérisé au plan biologique par des anomalies de régulation de l'expression génique reproduisant le programme fœtal : augmentation des chaînes β et diminution des chaînes α de la myosine, diminution de la calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique, diminution des β récepteurs, augmentation de divers facteurs de transcription (dont NFκB), diminution du protéasome avec modifications post-traductionnelles des sous-unités 20S et 26S. Parallèlement, l'ischémie est en elle-même à l'origine d'une augmentation d'expression de certains gènes (Ca-ATPase, récepteur de la ryanodine, échangeur $Na+/Ca^{2+}$, NFκB). Le facteur NFκB provoque a son tour différents effets : augmentation de c-myc, de l'hème oxygénase, de la sirtuine SIRT1 (histone déacétylase) qui régule le facteur FOXO (atténuant le développement de la fibrose), augmentation de p66, stabilisation de l'« hypoxia inducible factor-1 » (HIF-1), ce qui accroît la résistance au stress oxydatif.

En matière d'actions préventives et dans l'attente de thérapeutiques futures (transferts de gènes, inhibition du maillage du collagène, inhibition des conséquences métaboliques de l'ischémie...), l'intérêt des antioxydants et du bosentan (un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline) est expérimentalement démontré. Néanmoins, l'activité physique chez le sujet âgé reste la mesure la plus efficace, une marche de deux kilomètres par jour réduisant le risque d'insuffisance coronarienne d'environ 50 %. Le mécanisme reposerait essentiellement sur l'activation d'un coactivateur de la transcription, PGC-1α (« peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1α ») dont le rôle serait multiple, associant le développement de l'angiogenèse, un effet anti inflammatoire et une amélioration de la plasticité musculaire [38].

Vieillissement cérébral [39, 40]

Le vieillissement cérébral est caractérisé par l'apparition progressive de quatre types de lésions : dégénérescences neurofibrillaires, plaques séniles, pertes neuronales et synaptiques, anomalies vasculaires. La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation de filaments appariés de façon hélicoïdale, constitués par l'assemblage de protéines tau (« tubule associated unit ») anormalement phosphorylées et dont le rôle biologique normal est la stabilisation des microtubules axonaux. Les plaques séniles extra-cellulaires sont constituées d'une substance amyloïde résultant de l'agrégation de poly-

peptides comportant, le plus souvent, 40 ou 42 acides aminés, nommés amyloïdes β-40 ou -42 (Aβ-40 ou -42), respectivement. Les formes 42 sont les principales composantes des dépôts cérébraux focaux insolubles ; les oligomères seraient les plus toxiques. Ces peptides sont des produits résultant de la dégradation de la protéine transmembranaire APP (« Amyloïd Protein Precursor ») sous l'action de trois systèmes protéolytiques : les sécrétases α, β et γ. Des mutations de la protéine APP, ainsi que des mutations des présénilines PS1 ou PS2 (faisant partie du complexe enzymatique des sécrétases) sont responsables de formes familiales rares de maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, les plaques séniles sont entourées d'une couronne de prolongements nerveux chargés de protéines tau, également anormalement phosphorylées [41].

La topographie de ces lésions cérébrales est sélective : la protéine tau apparaît dans le cortex temporal interne (cortex transentorhinal et entorhinal), gagne ensuite les aires limbiques et associatives pluri puis unimodales ; de nombreux systèmes de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...) s'en trouvent affectés. Ces anomalies cérébrales apparaissent progressivement dans la population générale : dépôt de protéine tau dans un pourcentage non négligeable de la tranche d'âge de 20 à 30 ans (constante à partir de 80), dépôts de peptides Aβ plus tardifs (quasi constants chez les centenaires). Les anomalies histologiques de la maladie d'Alzheimer sont qualitativement les mêmes que celles du vieillissement normal, mais lorsqu'un seuil quantitatif et topographique est atteint (dépôts de protéine tau dans l'isocortex cérébral associatif), l'état intellectuel du patient est affecté avec expression clinique de la maladie. Par ailleurs, si toutes les démences ne sont pas des maladies d'Alzheimer (maladie de Parkinson, taupathies, maladie de Huntington...), leur poids médical et social est croissant (la démence concerne environ une personne sur trois parmi les plus de 90 ans). Outre les difficultés cliniques du diagnostic de maladie d'Alzheimer, la biologie n'apporte qu'une aide très limitée (augmentation plus ou moins constante des protéines tau et variations inconstantes des proportions des différentes formes de peptides Aβ dans le liquide céphalo-rachidien, variations encore à confirmer de quelques fragments dans l'analyse du protéome sérique de bas poids moléculaire par spectrométrie de masse).

Si la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles sont les lésions majeures du vieillissement cérébral, deux autres anomalies doivent également être retenues : les pertes neuronales et les lésions vasculaires. Les pertes neuronales affectent préférentiellement certaines régions (hippocampe, connexions cortico-corticales associatives....) et certains noyaux (*substantia nigra*...) ; cette perte neuronale s'accompagne d'une diminution de la densité des synapses mais, avec de nombreux remaniements témoins de la conservation d'une certaine plasticité neuronale affectant l'arborisation dendritique et la densité synaptique. On ne sait pas précisément la signification et le rôle potentiel de la persistance de certaines cellules souches et de la plasticité

neuronale chez les personnes adultes au cours du vieillissement, notamment dans le gyrus denté et l'hippocampe. La lenteur de la constitution des réseaux neuronaux humains efficaces lors de la maturation et de l'apprentissage cognitifs, notamment mnésiques, indique, de toutes façons, que des interventions très précoces seraient nécessaires pour contrebalancer les modifications cérébrales liées à l'âge. Les lésions vasculaires sont soit spécifiques (angiopathies amyloïdes) soit la conséquence d'une hypertension artérielle (lipohyalinose et hyalinosclérose).

Les thérapeutiques actuelles (anti-cholinestérasiques, inhibiteurs de la glutaminyl cyclase, anti-hypertenseurs, anti-oxydants, statines, œstrogènes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'agrégation des protéines tau....) sont d'efficacité limitée et transitoire, ce qui n'implique pas qu'elles doivent être négligées. En attendant une thérapie cellulaire plus futuriste (utilisation de cellules souches présentes dans l'hippocampe), quelques nouvelles approches sont expérimentées ou envisagées : inhibiteurs des β et γ sécrétases, immunothérapie active et passive, inhibiteurs des protéine-kinases, activateurs des protéine-phosphatases...

Aucune des anomalies tissulaires cérébrales trouvées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer n'est donc spécifique ; cette affection apparaît aujourd'hui comme la résultante d'une accélération (éventuellement favorisée par des facteurs génétiques et épigénétiques) du processus normal de vieillissement. Les mécanismes physiopathologiques de ces anomalies sont encore très mal compris d'où la nécessité de promouvoir une recherche importante tant expérimentale que chez l'Homme.

Vieillissement oculaire

Si on excepte la cataracte qui est une opacification du cristallin, le vieillissement oculaire qui concerne essentiellement la rétine est, dans sa forme habituelle, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [42].

La macula est une structure rétinienne, riche en cônes mais moins en bâtonnets, qui n'existe que chez les primates. Les cônes et bâtonnets sont localisés en contact étroit avec la couche de cellules épithéliales pigmentaires. Dans ces cellules à activité visuelle la synthèse protéique est abondante ; elle s'effectue dans la partie interne au profit de la partie externe riche en acides gras et en rhodopsine. Cette protéine est formée par l'association de rétinal et d'opsine ; sous l'action d'un rayon lumineux, le rétinal passe de la configuration isomèrique 11-cis à la configuration « all-trans », cette modification structurale entraînant la formation d'un courant électrique transmis au cerveau (transduction visuelle). Les photorécepteurs font l'objet d'un renouvellement rapide, en raison d'une phagocytose importante de leurs extrémités par les cellules de la couche épithéliale. Enfin, les structures internes de la rétine sont très vascularisées alors que les couches externes le sont peu.

Au cours du vieillissement, la rétine perd régulièrement des cellules photoréceptrices, mais habituellement sans altération de l'acuité visuelle car 30 % des cônes et bâtonnets suffisent pour une fonction normale. Par contre, la DMLA touche environ 30 % des personnes de plus de 80 ans ; il s'agit d'une altération dégénérative de la rétine se manifestant par une atteinte de la vision centrale avec conservation de la vision périphérique. Il existe deux formes principales de dégénérescence maculaire : la forme sèche, la plus commune et à progression lente, caractérisée par la présence de dépôts lipidiques ou « drusen », et la forme exsudative à progression rapide et caractérisée par une prolifération vasculaire importante. Les « drusen » sont un assemblage complexe de protéines (sérum-albumine, clusterine, vitronectine, protéines du complément, protéine amyloïde P, apo E, la cytokine « monocyte chemoattractant protein 1 ou MCP1 »... souvent modifiées par diverses réactions post-traductionnelles), de lipofuchsine et de métaux (calcium, soufre, cuivre, zinc et fer).

Il est maintenant bien établi que la DMLA est liée non seulement à divers facteurs de risques (âge, tabac, stress oxydatif) mais également à une composante génétique importante faite du polymorphisme de 4 gènes : facteur H du complément, apo E, sérine-peptidase HTRA1 (« High temperature requirement-A1 ») et CX3R1 (récepteur de la chemokine fractalkine) dont l'inhibition bloque l'action des cellules microgliales, cette inhibition participant à la formation des « drusen », à la dégénérescence rétinienne et à une néovascularisation anarchique. Les altérations de l'épithélium pigmentaire sont déterminantes étant donné le rôle essentiel de cette couche cellulaire dans la biologie des photorécepteurs : défense anti-oxydante, transport de nutriments, détoxification, régénération de la rhodopsine, phagocytose... Par ailleurs, comme dans le cas de différentes affections du système nerveux central (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer...) le fer s'accumule avec l'âge dans les cellules de l'épithélium pigmentaire et dans les photorécepteurs, principalement dans la zone de DMLA. Le fer dans ces cellules joue normalement un rôle biologique majeur, sous forme héminique ou non, comme cofacteur d'un grand nombre de systèmes enzymatiques ; son accumulation déclenche un mécanisme réactionnel hypoxique avec induction d'enzymes cibles impliquées dans l'inflammation, la néovascularisation et la mort cellulaire par apoptose.

En raison du vieillissement de la population et de la fréquence chez les sujets âgés de maladies oculaires, la recherche de thérapeutiques efficaces a une grande importance en santé publique. Une nouvelle méthode paraît prometteuse ; il s'agit de l'électrotransfert dans le muscle ciliaire lisse d'un plasmide recombinant, conduisant à la synthèse d'anti-TNF α (« tumour necrosis factor-α) en taux suffisant pour éteindre les signes cliniques et biologiques de l'uvéite. Cette méthode paraît intéressante pour délivrer des protéines thérapeutiques dans de nombreuses maladies inflammatoires ou dégénératives de l'œil.

Vieillissement rénal

Le vieillissement rénal s'accompagne d'une atrophie rénale progressive portant essentiellement sur le cortex. Au plan histologique, on constate une diminution progressive du nombre de néphrons fonctionnels. La déperdition glomérulaire commence à 40 ans et se poursuit avec l'âge. De grandes différences existent d'un individu à l'autre tenant à diverses causes dont le capital de néphrons à la naissance est le principal. Les glomérules restants sont hypertrophiés et remaniés avec une membrane basale épaissie et des lésions de hyalinosclérose. Les lésions vasculaires sont constantes et les tubules sont atrophiés avec parfois formation de kystes. L'interstitium est envahi par la fibrose. Au plan hémodynamique, la filtration glomérulaire estimée par la clairance de la créatinine mesurée ou calculée à partir de la créatininémie selon diverses formules diminue (environ 10 ml/min par décennie). La réserve fonctionnelle rénale, c'est-à-dire la capacité des reins à augmenter le débit de filtration glomérulaire après un stimulus diminue également. Le flux sanguin rénal décroît relativement plus que la filtration glomérulaire, ce qui entraîne une augmentation de la fraction de filtration. Les résistances rénales calculées par le rapport de la pression artérielle de perfusion moyenne sur le flux sanguin rénal augmentent. Les fonctions tubulaires sont modérément altérées. On constate une diminution des capacités de concentration et de dilution de l'urine rendant le sujet plus vulnérable aux risques de déshydratation ou d'hyperhydratation. De même les reins répondent plus difficilement aux situations extrêmes telles que la surcharge en sodium ou l'acidose métabolique. Les médicaments excrétés par les reins s'accumulent entraînant des risques de toxicité. Il en est de même pour les produits de contraste iodés dont on pèsera les indications.

La question principale en suspens est d'identifier les facteurs impliqués dans la fixation du capital néphronique à la naissance et dans l'aggravation ou l'atténuation de la progression de la fibrose interstitielle.

Vieillissement du système immunitaire

Le vieillissement chez l'homme s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des affections malignes, de la susceptibilité aux infections, des maladies auto-immunes et de la diminution de la réponse aux vaccinations. Ces anomalies peuvent être considérées comme la conséquence d'une immunosénescence touchant aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Le thymus et la moelle osseuse, sources de cellules souches, sont les structures principales du système immunitaire, la rate et les ganglions lymphatiques pouvant être considérés comme des éléments secondaires, sites d'initiation des réactions immunitaires. La sénescence est marquée par une altération des cellules souches hématopoïétiques (HSC = Hematopoietic stem cells), une diminution de la lymphopoïèse, une dégradation des fonctions cellulaires B et T et une involution thymique.

Le changement morphologique le plus précoce est l'involution du thymus, apparaissant dès la période de la puberté. Cette involution est marquée en premier lieu par l'atrophie de la zone corticale, la zone médullaire gardant un aspect normal jusqu'au dernier stade de l'atrophie [43]. On constate une diminution du nombre des lymphocytes T, mais avec persistance d'une population importante de cellules immatures, suggérant une diminution de la capacité du thymus à promouvoir la différentiation lymphocytaire. Les cellules T générées dans le thymus à partir de précurseurs, passent dans la circulation à l'état de cellules naïves, susceptibles de reconnaître un déterminant antigénique, l'ensemble des motifs reconnus constituant le répertoire des cellules T. La caractéristique principale du vieillissement est la diminution de l'étendue de ce répertoire, entraînant donc une baisse de probabilité pour qu'un antigène donné soit identifié par le système immunitaire. La fonctionnalité des cellules T peut être mesurée par PCR (« polymerase chain reaction ») quantitative en étudiant la recombinaison des récepteurs à l'antigène par la technique TREC (« T-cell receptor excision circle »). Les capacités fonctionnelles des lymphocytes T diminuent au cours du temps, essentiellement à partir de 65-70 ans, affectant en particulier les cellules mémoires CD4+ et CD8+. L'ensemble de ces constatations suffit à expliquer la plus grande susceptibilité du sujet âgé aux infections et la moins bonne efficacité chez lui des primo-vaccinations [44].

Bien que l'involution thymique et la diminution de production de lymphocytes T soient les phénomènes les plus marqués au cours de la sénescence, celle-ci s'accompagne également d'une baisse de la lymphopoïèse B et de la synthèse d'immunoglobulines. La différenciation des progéniteurs B en cellules matures dépend de l'expression coordonnée d'une série de facteurs de transcription (Ikaros, « early B cell factor » ou EBF, « Paired box 5 » ou PAX5...) et de la recombinaison des gènes des immunoglobulines (chaînes lourdes, chaînes légères, pièces de jonction). Avec l'âge, la biosynthèse des facteurs de transcription, des facteurs protéiques et enzymatiques de recombinaison diminue, entraînant un blocage partiel de la maturation lymphocytaire entre les stades proB et préB, et donc également une baisse de synthèse des immunoglobulines. Par ailleurs, si les cellules souches hématopoïétiques vieillissent, seule en fait leur capacité de différentiation en cellules B est affectée (mais cette capacité peut être restaurée expérimentalement par transfection des facteurs EBF et PAX5), mais non le potentiel du système myéloïde. Ce vieillissement des HSC, qui se produit dans la moelle osseuse, est sans doute dû à des altérations des interactions entre ces cellules et les ostéoblastes. Les monocytes-macrophages et les cellules dendritiques, cellules présentatrices de l'antigène aux cellules T, sont également affectées par la sénescence : diminution de la phagocytose des microorganismes par les neutrophiles, diminution de la stimulation du TLR (« Toll like receptor ») entraînant une baisse de synthèse de TNF et d'interleukine 6, mais par contre une augmentation de synthèse des autres cytokines proinflammatoires.

Les causes de ces altérations du système immunitaire, en particulier l'involution rapide du thymus, liées à la sénescence sont inconnues. L'hypothèse a été faite que ces causes pourraient être externes au système immunitaire lui-même, notamment qu'elles pourraient avoir une origine neuro-endocrine. Expérimentalement une restauration partielle des fonctions immunes peut être obtenue chez l'animal âgé par un apport supplémentaire en zinc (cofacteur de divers facteurs de transcription) ou par restriction calorique (le thymus apparaissant plus petit mais avec une proportion plus élevée de thymocytes fonctionnels). Chez l'homme, le répertoire des cellules immunocompétentes est considéré comme complet entre 20 et 40 ans, c'est à dire présentant à cette période de la vie les capacités optimales pour lutter efficacement contre les pathogènes viraux, bactériens et parasitaires, ou contre les transformations cellulaires malignes. C'est la raison pour laquelle a été proposée la pratique chez les adultes jeunes d'un prélèvement sanguin (400 ml) suivi de l'isolement des cellules blanches et de leur cryoconservation, ces cellules étant restituées ultérieurement au donneur (transfusion autologue) en cas de besoin [45]. L'efficacité de cette méthode, présentant les avantages d'une tolérance immunitaire totale, semble documentée dans le traitement de diverses affections malignes, de maladies infectieuses et de maladies auto-immunes. Une banque dédiée à ces transfusions autologues a été créée récemment aux Etats-Unis.

Vieillissement de la reproduction

En raison d'une évolution des conditions sociologiques, économiques et éthiques, nos contemporains des deux sexes souhaitent procréer de plus en plus tard dans leur vie. C'est ainsi que dans notre pays (comme dans les autres pays européens, américains ou au Japon), l'âge moyen de la maternité augmente progressivement depuis 1970, ainsi que la proportion des premières naissances tardives (femmes de 35 ans et plus). Ce constat apparaît en contradiction avec les données de la biologie, car toutes les études démographiques montrent une diminution de la fertilité naturelle des femmes avec l'âge, surtout nette à partir de 35 ans, cette fertilité devenant nulle aux environs de 45 ans. Cette notion est également bien documentée par les résultats de la fécondation *in vitro* (FIV) : diminution progressive du nombre de grossesses détectées par analyse biochimique (augmentation de la β HCG), de grossesses cliniques (visibles à l'échographie), d'implantations fœtales et de naissances avec l'âge, augmentation du nombre d'avortements spontanés.

En France statistiquement, le début de l'hypofertilité apparaît aux environs de 30 ans, la stérilité à partir de 40 ans, tandis que l'âge moyen de la ménopause est de 51 ans, apparemment stable au cours de l'évolution récente. La baisse de fertilité est due à la diminution du capital ovocytaire ovarien ; le nombre de cellules ovocytaires augmente de façon importante entre le 3^{e} et le 6^{e} mois de la vie fœtale, puis diminue progressivement (400 000 follicules ovariens à la naissance) pendant l'enfance jusqu'à la puberté où il se stabilise, pour diminuer

à nouveau à partir de 35 ans. Les raisons biologiques de cette évolution sont encore très mal comprises. En attendant quelques techniques futuristes (différentiation d'ovocytes à partir de cellules souches ovariennes, gamètes artificiels par transfert d'un noyau de cellule somatique dans un ovocyte énucléé...), les femmes ayant dépassé les 40 ans ont besoin d'un don d'ovocytes pour avoir une chance raisonnable de grossesse (ce phénomène concerne 11 % des FIV aux USA, 1 % en France). Les problèmes médicaux posés par ces grossesses chez des femmes âgées (essentiellement prééclampsies et diabètes gestationnels) n'apparaissent pas à certains suffisants pour empêcher ces femmes, sur la seule base de l'âge, de tenter de devenir enceintes.

Bien que moins manifeste, la fertilité diminue également chez l'homme avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'histologie testiculaire : altération de la microvascularisation, épaississement de la membrane basale des tubes séminifères, baisse du nombre de cellules de Sertoli et de cellules de Leydig ; les caractéristiques du sperme se modifient également : diminution du volume de l'éjaculat (de 3 à 20 % au dessus de 50 ans) mais sans changement de la concentration en spermatozoïdes, diminution de la mobilité de ceux-ci et augmentation de leurs anomalies morphologiques. Les études statistiques montrent que si le risque d'avortement spontané augmente avec l'âge maternel, il augmente également avec l'âge paternel (au delà de 40-45 ans) et qu'il est environ 5 fois plus élevé si le père et la mère sont âgés. De la même façon, en cas d'assistance médicale à la procréation avec don d'ovocyte, le taux d'échec ou d'avortement spontané augmente en fonction de l'âge du donneur de spermatozoïdes.

Il est bien connu que les risques d'anomalies chromosomiques chez l'enfant, en particulier la trisomie 21, augmentent avec l'âge maternel. Leur dépistage anténatal est recommandé et pris en charge. Il apparaît aujourd'hui que ces risques augmentent également avec l'âge paternel, ainsi que le risque de néomutations dominantes liées à l'X (achondroplasie, syndrome d'Apert, syndrome de Crouzon...), cela vraisemblablement en raison d'une augmentation du taux de mutation dans les cellules germinales mâles avec l'âge, car ces cellules ont un taux de renouvellement très élevé (après la puberté, elles se divisent tous les 16 jours soit 23 fois l'an), ou en raison d'une perturbation des mécanismes de réparation de l'ADN.

Au total, l'assistance médicale à la procréation à un âge avancé génère toute une série de questions médicales, sociologiques et éthiques, alimentant ou susceptibles d'alimenter les débats de société : faut-il en particulier imposer une limite d'âge à la femme (et à l'homme) pour la prise en charge d'une assistance médicale à la procréation (actuellement moins de 43 ans pour la femme) ; faut-il maintenir la fertilité quels que soient l'âge et, éventuellement, la situation pathologique ?

Vieillissement et cancers [46]

Outre différentes théories, un certain nombre de concepts et de faits expérimentaux ont marqué depuis plus d'un siècle l'évolution des idées sur la sénescence et le vieillissement cellulaire : nombre limité de divisions cellulaires ; possibilité de cultures cellulaires immortelles ; description des télomères, structures terminales et protectrices des chromosomes ; mise en culture de la première lignée immortelle de cellules cancéreuses humaines, la lignée HeLa [47] ; mise en culture de fibroblastes humains normaux, dont la durée de vie est limitée par un nombre prédéterminé de divisions cellulaires [24] ; raccourcissement des télomères proposé comme horloge biologique interne et comme base des mécanismes de sénescence ; concept de perte biallélique d'un gène comme cause du rétinoblastome [48] ; théorie des oncogènes [49] identification de la protéine p53 (1979) puis clonage du gène en 1983 ; identification du premier oncogène humain, l'oncogène H-Ras [50] [51] ; démonstration que les cellules hybrides obtenues par fusion de cellules normales et de cellules immortalisées n'ont plus qu'un nombre limité de divisions, c'est à dire que le phénomène de sénescence est un phénomène dominant génétiquement programmé ; purification de la télomérase ; identification de l'anti-oncogène « retinoblastoma » ou Rb ; démonstration en culture de cellules de la théorie d'Olovnikov sur le raccourcissement progressif des télomères ; caractérisation d'une activité télomérase importante dans les lignées de cellules malignes humaines, contribuant à leur immortalité alors que cette activité enzymatique est presque toujours absente dans les cellules somatiques ; caractérisation du premier marqueur protéique de sénescence, la β galactosidase [52]. Enfin, à partir de 1997, s'est développée l'idée que sénescence et apoptose sont également des mécanismes de prévention d'une prolifération cellulaire anormale et potentiellement maligne [53, 54].

La cellule sénescente est en arrêt du cycle cellulaire et insensible à la stimulation par les facteurs de croissance ; elle présente une modification de sa morphologie faite d'une augmentation de son volume, d'un accroissement de la biogenèse des lysosomes et des activités enzymatiques lysosomales, telle que la β galactosidase acide, qui apparaissent maintenant spécifiques des cellules sénescentes [52]. *In vivo*, l'activité de la β galactosidase acide est également augmentée dans les fibroblastes de peau de sujets âgés, suggérant l'accumulation de cellules sénescentes et donc un rôle direct de la sénescence réplicative dans le vieillissement de l'organisme.

L'entrée en sénescence peut être provoquée par différentes conditions biologiques ou de stress : expression d'oncogènes, accumulation de dommages cellulaires par le stress oxydatif ou les xénobiotiques, accumulation des défauts de réparation de l'ADN, raccourcissement des télomères, programmation génétique... On parle alors de sénescence prématurée. Un autre type de vieillissement cellulaire est conditionné par le nombre de divisions cellulaires ;

ce processus a été appelé sénescence réplicative, toute cellule somatique diploïde ayant une capacité limitée à se diviser *in vitro* et très vraisemblablement aussi *in vivo* ; c'est ainsi que les fibroblastes humains mis en culture, arrêteront de se diviser après 30 à 70 passages. Trois types de cellules échappent cependant à cette sénescence réplicative : les cellules germinales, les cellules embryonnaires et cellules souches, et de nombreuses cellules malignes.

Au plan moléculaire, la sénescence est en définitive le résultat d'un signal transmis par l'une ou l'autre de deux voies de signalisation dont les éléments principaux sont deux protéines « suppresseur de tumeur » ; dans un cas la protéine p53, dans l'autre la protéine pRb. Indépendamment des signaux « normaux » de sénescence, ces deux voies peuvent être activées par différentes modifications post-traductionnelles de p53 ou de pRb (phosphorylation, acétylation, sumoylation....), par exemple sous l'action de la protéine PML/RARα résultant d'une translocation chromosomique 15/17 dans la leucémie aiguë promyélocytaire, en raison de l'expression ectopique de PIASy (« protein inhibitor of activated STATy ») ou de ligase E3 « small ubiquitin-related modifier » (SUMO) ou sous l'action de protéines virales oncogéniques. A l'inverse, l'inactivation de p53 ou de pRb par diverses mutations est retrouvée dans plus de 50 % des tumeurs malignes [48].

Comment adapter la thérapeutique à l'âge ?

L'effet conjugué de différentes altérations physiologiques et métaboliques, et de l'apparition de diverses maladies nécessitant des traitements multiples et prolongés, explique que la pharmacologie du sujet âgé présente des particularités et nécessite de la part du thérapeute adaptation et surveillance. Les effets indésirables dépendant de la dose augmentent avec l'âge, les sujets étant très souvent en surdosage du fait de l'amoindrissement de leurs capacités d'épuration des médicaments ; il en résulte une diminution de l'index thérapeutique (rapport entre dose toxique et dose efficace). Les effets indésirables augmentent également de façon exponentielle avec la polymédication qui inclut souvent des prescriptions inappropriées et doit conduire à une démarche de « déprescription » (55). Deux aspects principaux de cette pharmacologie de la sénescence méritent d'être abordés : les modifications des paramètres pharmacocinétiques et les modifications des effets pharmacodynamiques, ces deux altérations étant potentiellement aggravées par les interactions médicamenteuses et par les interférences dues aux états pathologiques associés.

Modification des paramètres pharmacocinétiques avec l'âge

Un premier exemple est celui des modifications de la résorption digestive des médicaments sous l'effet de l'altération des paramètres physiologiques :

changement de l'ionisation des médicaments ionisables en raison de la réduction de la sécrétion gastrique, diminution des gradients de transfert sous l'effet conjugué de la diminution de la vidange gastrique, des surfaces d'absorption et de la perfusion veineuse, augmentation du temps de contact en raison du ralentissement du transit intestinal. Pour ces raisons, l'administration de médicaments doit être adaptée chez le vieillard : doses filées et formes galéniques directement résorbables, c'est-à-dire, si possible, liquides.

Un deuxième exemple est celui des modifications de la répartition tissulaire des médicaments en raison des changements de distribution de la graisse et de l'eau avec l'âge. Par rapport à l'adulte jeune, une personne âgée présente ainsi une augmentation de 35 % du tissu adipeux, mais, en revanche, une diminution de 8 % du volume plasmatique, de 17 % de l'eau corporelle totale et surtout une diminution de 40 % de l'eau extracellulaire. Les conséquences les plus importantes de ces changements sont une modification quantitative de la distribution des médicaments dans l'organisme, privilégiant les substances liposolubles qui sont libérées du tissu adipeux de façon lente et retardée, la possibilité d'interactions médicamenteuses à distance de l'effet pharmacologique, et, en revanche, une augmentation des concentrations des médicaments hydrosolubles.

Un troisième exemple est celui des modifications des fonctions hépatiques chez le sujet âgé : diminution de la masse hépatique d'environ 20 % et du débit sanguin hépatique d'environ 35 % à 80 ans, entraînant une diminution de la vitesse de formation des métabolites hépatiques avec, entre autres, une diminution de l'acétylation de l'isoniazide et une diminution des réactions d'oxydation sous la dépendance du cytochrome P450. En revanche, les réactions de glucuronoconjuguaison sont conservées. Un dernier exemple est celui des altérations des fonctions rénales, essentiellement de la filtration glomérulaire, la clairance de la créatinine étant réduite d'environ 30 % dans la classe d'âge des 75-85 ans provoquant un retard d'élimination des médicaments, susceptible d'entraîner des accidents toxiques en cas de faible index thérapeutique ; c'est le cas des risques d'hypoglycémie sous l'effet des sulfamides hypoglycémiants. Ces accidents sont, bien entendu, évitables par ajustement des posologies comme dans le cas des aminosides, des digitaliques et des sels de lithium. Les effets conjugués des modifications de ces paramètres pharmacocinétiques sont ainsi illustrés par le doublement des taux sériques de propicilline (hydrosoluble) chez les sujets de 60-80 ans (par rapport aux jeunes adultes de 20-30 ans) ou par l'allongement de plus de 100 % de la durée de vie du diazepam (liposoluble). Parmi les benzodiazépines, seules trois d'entre elles (lorazepam, oxazepam et temazepam) ont des paramètres pharmacocinétiques stables chez le sujet âgé parce qu'elles sont glucuronoconjuguées et éliminées par voie biliaire.

Modifications des effets pharmacodynamiques avec l'âge

Les effets pharmacodynamiques sont globalement augmentés chez le sujet âgé en raison d'une diminution des réflexes compensatoires qui les limitent chez l'adulte jeune. Il en résulte une réduction des possibilités d'homéostasie et une diminution des tonus nerveux autonome (SNA) des organes périphériques. Le réflexe de posture, commandé par les stimuli visuels et propioceptifs ainsi que par un contrôle central faisant intervenir les récepteurs D2 et le tonus musculaire sont diminués ; de ce fait, les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques, sédatifs, analgésiques centraux) provoquent une instabilité de posture et sont responsables d'une augmentation de la fréquence des chutes lorsqu'ils sont utilisés aux doses préconisées chez l'adulte jeune. La régulation circulatoire orthostatique qui met en jeu tonus veineux, barorécepteurs, débit cardiaque et vasoconstriction artérielle, diminue quantitativement entraînant une majoration des risques d'hypotension orthostatique et des effets antihypertenseurs. Les fonctions cognitives, déjà limitées par la diminution du nombre de fibres cholinergiques fonctionnelles du sujet âgé, sont encore diminuées par les anti-cholinergiques centraux qui provoquent ou augmentent pertes de mémoire et désorientation, tandis que les stimulants du SNC (agonistes $\beta 2$, théophylline...) augmentent la confusion mentale. La thermorégulation dépendant du sympathique est limitée et ne compense que partiellement les effets hypothermisants des dépresseurs du SNA (phénothiazines, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs cycliques, morphiniques), ainsi d'ailleurs que ceux de l'éthanol. Les fonctions musculaires lisses viscérales, dépendant principalement du parasympathique, sont également diminuées. Aussi, para sympathicolytiques et anti-cholinergiques centraux sont-ils susceptibles de provoquer ileus et rétention d'urines.

La thérapeutique chez le sujet âgé demande donc des produits adaptés (de préférence hydrosolubles, à demi-vie courte, à élimination rénale privilégiée), sous des formes galéniques facilement absorbables, utilisées en prises fractionnées et d'une façon générale pendant une période courte. Les index thérapeutiques étant diminués par rapport à ceux de l'adulte jeune, des essais thérapeutiques spécifiques des sujets âgés devraient systématiquement être entrepris pour chaque nouvelle substance. Enfin chez le vieillard, les états pathologiques et les traitements étant souvent multiples, il existe un risque supplémentaire d'interactions médicamenteuses.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Beaucoup de progrès ont été faits dans la connaissance des mécanismes biologiques du vieillissement ; mais, le traitement agissant sur ces phéno-

mènes et permettant à la fois de mieux vieillir et vivre plus longtemps n'est pas encore connu. On peut craindre aussi que de tels traitements puissent avoir des conséquences néfastes. Par exemple, surexprimer la télomérase dans les cellules somatiques pour ralentir le raccourcissement des télomères pourrait conduire à une multiplication cellulaire accrue et à la formation de tumeurs. Inhiber complètement la formation des EOR menacerait nos possibilités de défense contre les maladies infectieuses. Inhiber l'axe GH / IGF-1 / insuline aboutirait aussi à des désordres physiologiques majeurs, notamment métaboliques. Il faut donc s'en tenir aux conseils bien connus d'hygiène de vie et, tout particulièrement, la pratique d'une activité physique, mais aussi intellectuelle, et le maintien d'un poids normal.

La question qui se pose présentement n'est donc pas celle de modifier les mécanismes biologiques connus du vieillissement, mais de donner leurs justes places à la gérontologie et à la gériatrie. Quelques recommandations peuvent être formulées à cet égard :

Développer dans les UFR médicales et scientifiques l'enseignement de la biologie du vieillissement par la création de masters spécialisés ;

Favoriser la recherche dans ce domaine par la création d'un institut propre de gérontologie qui a été oublié dans le découpage récent de l'INSERM en instituts, le vieillissement étant rattaché à l'institut de génétique et de développement avec la reproduction et les maladies rares ; un tel institut de gérontologie devrait, entre autres, s'attacher à rechercher des marqueurs biologiques du vieillissement indépendants des pathologies associées ;

Redéfinir les normes biologiques en fonction de l'âge en séparant bien les valeurs obtenues de l'étude de la distribution statistique de celles devant conduire à des décisions thérapeutiques ;

Mettre en œuvre des études épidémiologiques et sociologiques sur le vieillissement dans la population française répertoriant chez les sujets âgés les maladies dont ils souffrent, leurs métiers et activités après la retraite, leur mode de vie (nutrition et activité physique), les traitements qu'ils suivent de façon chronique ;

Créer une pharmacologie du sujet âgé qui ne se borne pas à ajuster les doses en fonction de la clairance de la créatinine, mais qui repose sur des essais thérapeutiques, en particulier de phase I, dans cette classe de la population (65-85 ans) ;

Rappeler l'importance, expérimentalement démontrée, de l'exercice physique et de la maîtrise de l'apport calorique sur la longévité ;

Informer le public que, si les progrès de la médecine, ont permis une prolongation de la vie sans handicaps majeurs, ils n'ont pas modifié la chronologie du cycle reproductif chez la femme, et probablement chez l'homme, avec, comme conséquence, une baisse de la fertilité et une augmen-

tation de la fréquence des grossesses pathologiques en cas de maternités tardives dont le nombre est en croissance continue.

Personnalités auditionnées

Patrick Assayag, PUPH chef du Service de Cardiologie de l'Hôpital de Bicêtre, Kremlin-Bicêtre

Oliver Bischoff, chercheur CNRS, Unité INSERM 579, Institut Pasteur, Paris

Dominique Charron, PUPH chef du Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Saint-Louis, Paris

Yves Courtois, chercheur INSERM, Unité INSERM UMRS 872, Centre de recherches des Cordeliers, Paris

Pierre Maroteaux, chercheur CNRS retraité, Versailles

Jean-Jacques Hauw, membre de l'Académie de médecine, PUPH chef du Service d'Anatomie Pathologique Neurologique, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris

Robert Barouki, PUPH, INSERM UMR 747, Université Paris V

Jean-Paul Tillement, membre de l'Académie de médecine, PUPH, Université Paris XII

Martin Holzenberger, Chercheur INSERM, Unité INSERM 515, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Hugo Aguilaniu, Ecole Normale Supérieure, Lyon

Jacques Tréton, chercheur AP-HP, responsable du Master 2 « Vieillissement » université Paris V, Unité INSERM UMRS 872, Paris

Joseph Henny, Centre de Médecine Préventive, Vandœuvre-lès-Nancy

Pierre Jouannet, PUPH, Biologie de la reproduction, Hôpital Cochin, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bach J.F., Baulieu E.E., Binet J.L., Tubiana M. — Le vieillissement après 60 ans : les échéances de la retraite (séance commune de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine, le 4 décembre 2007) in www.academie-sciences.fr/conferences/seances.

[2] Pichon P., Tubiana M. — Séance thématique franco-brésilienne sur le vieillissement (séance du 11 octobre 2005). *Bull. Acad. Natle Med.*, 2005, *189*, 1371-1414.

[3] Tubiana M. — Le maintien de l'insertion sociale des personnes âgées. Bull. Acad. Natle Med., 2005, 189, 979-994.

[4] Assayag P., Davy J.M., Friocourt P., Puel J., Belmin J., Fiessinger J.N., Jondeau G. et Trivalle C. — Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé. Flammarion SA éditeur, Paris, 2007.

[5] Kulminski A.M., Ukraintseva S.V., Arbeev K.G., Manton K.G., Oshima J., Martin G.M., Il'Yasova D., Yashin A.I. — Health-protective and adverse effects of the apolipoprotein E epsilon 2 allele in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2008, *56*, 478-483.

[6] Olson A.., Vantipalli M.C., Lithgow G.J. — Using Caenorhabditis elegans as a model for aging and age-related diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006, *1067*, 120-8.

[7] Schaffitel E., Hertweck M. — Recent aging research in Caenorhabditis elegans. *Experimental Gerontology*. 2006, *41*, 557-63.

[8] Antebi A. — Genetics of aging in Caenorhabditis elegans. *Plos Genetics.* 2007, *3*, 1565-1571.

[9] Kenyon C. — A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993, *366*, 461-464.

[10] Kenyon C. — A conserved regulatory system for aging. *Cell.* 2001, *105*, 165-168.

[11] Kenyon C. — The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell.* 2005, *120*, 449-460.

[12] Giannakou M.E., Partridge L. — Role of insulin-like signalling in Drosophila lifespan. *Trends Biochem. Science,* 2007, *32*, 180-188.

[13] Kappeler L., De Magalhaes Filho C., Le Bouc Y., Holzenberger M. — Durée de vie, génétique et axe somatotrope. *Medecine/Sciences*, 2006, *22*, 259-65.

[14] Kappeler L., De Magalhaes Filho C., Dupont J., Leneuve P., Cervera P., Perin L., Loudes C., Blaise A., Klein R., Epelbaum J., Le Bouc Y., Holzenberger M. (2008) — Brain insulin-like growth factor receptors determine mammalian growth and lifespan. *PLoS Biology,* 2008, 6, e254.

[15] Holzenberger M., Dupont J., Ducos B., Leneuve P., Geloen A., Even P.C., Cervera P., Le Bouc Y. — IGF-1 receptor regulates life span and resistance to oxidative stress in mice. *Nature.* 2003, *421*, 182-187.

[16] Bartke A. — Is growth hormone deficiency a beneficial adaptation to aging? Evidence from experimental animals. *Trends Endocrinol. Metab.,* 2003, *14*, 340-344.

[17] Martin G.M., Bergman A., Barzilai N. — Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. *PLoS Genet.,* 2007, *3*, e125.

[18] Martin B, Golden E, Egan JM, Mattson MP, Maudsley S. — Reduced energy intake: the secret to a long and healthy life. *IBS J. Sci.,* 2007, 2, 35-39.

[19] Kuro-O M — Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol. Chem.,* 2008, 389, 233-241.

[20] Carrière A., Galinier A., Fernandez Y., Carmona M.C., Pénicaud L., Casteilla L. — Les espèces réactives de l'oxygène : le ying et le yang de la mitochondrie. *Médecine/Sciences,* 2006, *22*, 47-53.

[21] Barouki R. — Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/Sciences*, 2006, *22*, 266-272.

[22] Harman D. — Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.,*1956, *11*, 298-300.

[23] Lambert A.J., Brand M.D. — Research on mitochondria and aging. *Aging Cell*, 2007, *6*, 417-420.

[24] Hayflick L., Moorhead P.S. — The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.,* 1961, *25*, 585-621.

[25] Baulieu E.E., Le Bouc Y., Souberbielle J.C. et Vermeulen A. — Hormones, Blackburn E.H. — The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu. Rev. Biochem.*, 1984, *53*, 163-194.

[26] Giannakou M.E., Partridge L. — Role of insulin-like signalling in Greider C.W., Blackburn E.H. — The telomere terminal transferase of tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell.,.* 1987, *24*, 887-898.

[27] Olovnikov A.M. — Telomeres, telomerase and aging: origin of the theory. *Exp. Gerontol.*,1996, *31*, 443-448.

[28] Zhang C., Cuervo A.M. — Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nature Medicine*, 2008, *14*, 959-965.

[29] Uhring M., Poterszman A. — ADN hélicases et maladies associées. *Medecine/sciences*, 2006, *22*, 1087-94.

[30] Janu M.R., Creasey H., Grayson D.A., Cullen J.S., Whyte S., Brooks W.S., Waite L.M., Broe G.A. — Laboratory results in the elderly: the Sydney older persons study. *Ann. Clin. Biochem.*, 2003, *40*, 274-79.

[31] Johnson T.E. — Recent results: biomarkers of aging. *Experimental Gerontology*. 2006, *41*, 1243-46.

[32] Zethelius B., Berglund L., Sundström J., Ingelsson E., Basu S., Larsson A., Venge P., Arnlöv J. — Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular cause. *N. Engl. J. Med.*, 2008, *358*, 2107-16.

[33] Baulieu E.E., Le Bouc Y., Souberbielle J.C., Vermeulen A. — Hormones, longévité et vieillissement humain. in Hormones, santé publique et environnement. Rapport Nº 28 « Science et technologie » de l'Académie des Sciences. EDP Science éditeur, Paris, 2008, pp 149-187.

[34] Fiet J. — Le vieillissement hormonal in « Cahier de formation en biologie médicale », Nº 41, Bioforma, Paris, 2008.

[35] Tietz N.W., Shuey D.F., Wekstein D.R. — Laboratory values in fit aging individuals — Sexagenerians through centenerians. *Clin. Chem.*, 1992, *38*, 1167-85.

[36] INED. http :www.ined.fr

[37] Vacheron A. — Séance thématique sur les maladies cardio-vasculaires du sujet âgé (séance du 4 avril 2006). *Bull. Acad. Natle Med.*, 2006, *190*, 781-876.

[38] Handschin C., Spiegelman B.M. — The role of exercice and PGC1 in inflammation and chronic disease. *Nature*, 2008, *454*, 463-469.

[39] Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie d'Alzeimher et des maladies apparentées. *Rev. Neurol.* (Paris) 2008, *164*, 733-774.

[40] Hauw J.J. — Séance thématique sur " la Maladie d'Alzeimher ". *Bull. Acad. Natle Med.* 2008, *192*, 303-380.

[41] Morimoto R.I. — Stress, aging, and neurodegenerative disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006, *355*, 2254-55.

[42] Jager R.D., Mieler W.F., Miller J.W. — Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2008, *358*, 2606-17.

[43] Takeoa Y., Chen S.Y., Yago H., Boyd R., Suehiro S., Schultz L.D., Ansari A.A., Gershin M.E. — The murine thymic environment changes with age. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996, *111*, 5-12.

[44] Miller R.A. — Aging and the immune response in " Handbook of the biology of aging ". 1996, Academic Press, pp 355-392.

[45] Charron D. — Autologous white blood cell transfusion: toward a younger immunity. *Hum. Immunology*, 2007, *68*, 805-12.

[46] Rencontres du cancéropole PACA. Le cancer du sujet âgé : le dilemme du vieillissement. *Médecine/Sciences*, 2007, *23*, N° 3 hors série, pp 1-56.

[47] Scherer W.F., Syverton J.T., Gey G.O. — Studies on the propagation *in vitro* of poliomyelitis viruses. IV Viral multiplication in a stable strain of human malignant epithelial cells (strain HeLa) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix. *J. Exp. Med.* 1953, *97*, 695-710.

[48] Knudson A.G. — Mutation and cancer: a statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (USA). 1971, *68*, 820-823.

[49] Stehelin D., Guntaka R.V., Varmus H.E., Bishop J.M. — Purification of DNA complementary to nucleotide sequences required for neoplastic transformation of fibroblasts by avian sarcoma viruses. *J. Mol. Biol.,* 1976, *10*, 349-356.

[50] Parada F., Tabin C.J., Shih C., Weinberg R.A. — Human EJ bladder carcinoma oncogene is a homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. *Nature*, 1982, *297*, 474-478.

[51] Shimizu K., Goldfarb M., Suard Y., Perucho M., Li Y., Kamata T., Feramisco J., Stavnezer E., Fogh J., Wigler M.H. — Three human transforming genes are related to the viral ras oncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1983, *80*, 2112-2116.

[52] Dimri G.P., Lee X., Basile G., Acosta M., Scott G., Roskelley C., Medrano E.E., Linskens M., Rubelj I., Pereira-Smith O. — A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1995, *92*, 9363-9367.

[53] Djabali M., Agherbi M. — Vieillissement cellulaire et cancer. *Médecine/Sciences*, 2007, *23*, 19-21.

[54] Serrano M. — Cancer regression by senescence. *N. Engl. J. Med*., 2007, *356*, 1996-97.

[55] Queneau P, Doucet J, Paille F. — Quand « déprescrire » les médicaments des personnes âgées pour améliorer leur santé ? *Bull. Acad. Natle Med.* 2007, *191* : 271-285.

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

— Arking R. — The biology of aging. Oxford University Press. 2006.

— Courtois Y., Treton J. — L'enseignement de la biologie du vieillissement en France. *Medecine/Sciences,* 2006, *22* : 313-318.

— Kaplan J.C., Delpech M. — Biologie moléculaire et médecine. 3e édition. Flammarion. 2007.

— Tubiana M. — Le bien vieillir. De Falla éditeur, Paris, 2004.

— Vilg J., Campisi J. — Puzzles, promise and a cure for ageing. *Nature*. 2008, *454*: 1065-1071.

DISCUSSION

M. Maurice TUBIANA

Les espèces réactives de l'oxygène : celles-ci jouent un rôle majeur dans la cancérogenèse. Or, les phénomènes inflammatoires accroissent fortement les

effets cancérigènes des espèces réactives à l'oxygène, d'où l'idée d'administrer des anti-inflammatoires non stéroïdes, tels que l'aspirine. Une méta-analyse récente de ces essais suggère une réduction de 15 % de la fréquence des cancers, en particulier du cancer du sein. A-t-on envisagé de telles recherches pour le vieillissement ? — Pharmacologie adaptée aux personnes âgées : sur la simple constatation d'une baisse de la sécrétion de certaines hormones chez l'homme, on a administré de ces hormones aux sujets vieillissants. Or, la baisse de la sécrétion hormonale peut avoir un rôle bénéfique en protégeant contre une suractivation. L'administration d'hormones, par exemple d'œstrogène et de progestatif, au moment de la ménopause a eu des effets nocifs, favorisant l'apparition d'affections que l'on voulait éviter. Ne pensez-vous pas qu'il faudrait rappeler que l'administration d'hormones est un acte grave qui ne doit être effectué qu'après recherche fondamentale et essais cliniques approfondis ?

Le vieillissement est souvent associé à un état proinflammatoire lié à la diminution de l'immunité adaptative comme indiqué dans notre rapport. On conçoit donc que les antiinflammatoires non stéroïdiens puissent avoir un effet bénéfique sur ce processus. Un travail récent (Small GV et *al. Am. J. geriatr. Psychiatry*, 2008, *16*, 999.1009) indique que l'administration quotidienne de celecoxib à des vieillards souffrant de perte de la mémoire améliore leurs performances cognitives. Cependant, on ne doit pas oublier que de tels traitements exposent à des effets secondaires sévères comme les hémorragies gastriques ou les accidents coronariens qui doivent faire renoncer à leur utilisation chronique. Il est certain que les indications de tout traitement hormonal doivent être soigneusement pesées. Concernant le vieillissement, les études chez l'animal indiquent, au contraire, que la longévité est accrue par inhibition de l'axe hormone de croissance/IGF-1/insuline.

M. Roger NORDMANN

Dans ce remarquable rapport, les auteurs ont évoqué le rôle éventuel des dérivés réactifs de l'oxygène dans le processus de vieillissement. Deux questions à propos de cette « théorie radicalaire » du vieillissement émise dès 1956 par Harman. — En faveur du rôle d'un stress oxydant (lié à un déséquilibre entre production de radicaux libres agressifs et défenses anti-oxydantes), on peut noter l'accroissement des dépots de lipofuschine et de céroïdes au niveau du système nerveux central en fonction de l'âge. Or ces substances résultent de la réaction entre lipoperoxydes (dont la production est accrue par un stress oxydant) et molécules contenant un groupement aminé. Cette constatation nous semble indiquer qu'un stress oxydant contribue (parmi d'autres facteurs) au vieillissement. Peut-on donc nier cette hypothèse sous prétexte que, comme vous l'avez indiqué, l'administration d'anti-oxydants ne s'est pas révélée jusqu'ici efficace pour retarder le vieillissement? Ne peut-on pas simplement penser que les anti-oxydants utilisés jusqu'ici n'ont pas été suffisamment actifs pour interférer avec une hyperproduction de dérivés réactifs de l'oxygène ? — Vous avez rappelé le rôle de la réaction de Fenton dans la genèse du radical hydroxyle, particulièrement agressif. Cette réaction étant catalysée par des métaux de transition, on a incriminé un accroissement du fer ferreux (dit " rédox-actif) dans l'hyperproduction de ce radical. Un autre métal, à savoir l'aluminium, peut jouer un rôle identique. Lors d'une visite récente à une usine de traitement de l'eau de Seine, il nous a été expliqué que, pour la rendre potable, on a recours, pour éliminer les colloïdes en suspension, à l'addition systématique de

complexes contenant de l'aluminium. Peut-on imaginer que (malgré la faible résorption intestinale de l'aluminium) l'ingestion quotidienne d'eau ainsi traitée pourrait contribuer au processus de vieillissement? Avez-vous connaissance de travaux de recherche ayant pour objet le dosage du fer et de l'aluminium dans le système nerveux central (ou d'autres organes) en fonction de l'âge ?

Il est très possible que de nouveaux traitements oxydants soient plus efficaces que ceux disponibles actuellement. Quoiqu'il en soit, il convient de conseiller au sujet âgé une alimentation riche en légumes et en fruits qui lui apportera des antioxydants naturels. Il a été montré que le fer s'accumulait dans le cerveau avec l'âge de même que dans les maladies dégénératives (Parkinson, Alzheimer). Une revue générale récente (Stankievicz et *al. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2009, *12*, 22-29) va jusqu'à conclure que les chélateurs du fer représentent un traitement à considérer. La toxicité de l'aluminium pour le système nerveux est un fait unanimement reconnu. A cet égard, on peut rappeler les encéphalopathies des malades atteints d'insuffisance rénale chronique recevant des gels d'alumine pour absorber l'excès de phosphate dans l'intestin. On ne peut donc que recommander de diminuer au maximum les concentrations d'aluminium dans l'eau de boisson.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 3 février 2009, a adopté le texte de ce rapport avec une voix contre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 405-413, séance du 17 février 2009

RAPPORT 09-02

Au nom de ma commission XVI (Exercice médical en milieu libéral) **

La démographie médicale Prévoir et maîtriser son évolution. Assurer une meilleure répartition de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire national.

MOTS-CLÉS : BESOINS ET DEMANDE SERVICES SANTÉ. ZONE SOUS-ÉQUIPEMENT MÉDICAL. ENSEIGNEMENT MÉDICAL PREMIER CYCLE. ANALYSE DES VARIATIONS RÉGIONALES

Predicting and controlling trends for rational nationwide distribution of healthcare services

KEY-WORDS (Index Medicus) : HEALTH SERVICES NEEDS AND DEMAND. MEDICALLY UNDERSERVED AREA. EDUCATION, MEDICAL, UNDERGRADUATE. SMALL-AREA ANALYSIS.

Pierre AMBROISE-THOMAS *

RÉSUMÉ

L'inégale répartition de l'offre de soins sur le territoire national entraîne des difficultés d'importance croissante. Se limitant à la Médecine générale qui est à la base du système sanitaire français, la commission XVI de l'Académie nationale de médecine a tenu à compléter les rapports qu'elle a déjà consacrés à ce sujet au cours des dernières années. Elle recommande d'abord une estimation plus précise de la démographie médicale et, surtout, la réalisation régulière d'études prospectives tenant compte, notamment, de la féminisation croissante du corps médical. Pour permettre un ajustement efficace du numerus clausus, ces enquêtes prospectives doivent apporter des prévisions au moins dix ans à l'avance. Par ailleurs, doivent être formellement écartées les diverses mesures contraignantes qui ont été successivement envisagées. En revanche, plusieurs mesures incitatives pourraient apporter chacune une solution partielle. Il s'agit, par exemple, de la dissociation de

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constituée de : Académiciens : MM. P. AMBROISE-THOMAS, (Président), P. BANZET, G. CREMER, D. COUTURIER, P. GODEAU, L. HOLLENDER (Secrétaire), D. LOISANCE, R. MORNEX, P. QUENEAU ; Médecins Généralistes : Madame C. LARANGOT-ROUFFET, MM. M. AMIEL, C. De BOURGUIGNON, S. CINI, J. CLAVERO, J.L. HECQUET, Ph. MONTIAGE.

la notion d'installation et de l'exercice professionnel et de l'obligation faite aux internes en Médecine générale d'effectuer leurs deux dernières années d'internat dans des régions sous dotées médicalement, ce qui ne peut que favoriser leur installation ultérieure dans ces régions.

SUMMARY

The uneven geographic distribution of healthcare services in France is an increasingly important problem. Commission XVI of the National Academy of Medicine had updated its previous reports on this subject, focusing on general practitioners, who form the backbone of the French healthcare system. The Commission calls for a more precise estimate of medical demographics, and particularly for regular prospective studies that take into account the increasing feminization of the medical profession. To permit rational adjustment of yearly medical school intake, prospective surveys must look at least 10 years in advance. Coercive measures must be abandoned in favor of incitements to relocate. For example, the obligation placed on newly graduated GPs to spend their last two years of training in medically underserved regions can only encourage them to settle in local practices.

Aucune politique de santé ne peut se concevoir sans une connaissance précise et surtout sans des prévisions à long terme relatives aux besoins médicaux et aux moyens de les satisfaire. La démographie médicale est l'un des éléments-clés de cette prospective. Elle recouvre un ensemble complexe de données qui concernent aussi bien les besoins à l'échelon national, que la nécessité d'assurer une offre de soins aussi homogène que possible sur l'ensemble de notre territoire.

Tout le corps médical, quelles que soient les spécialités, est concerné, mais c'est à la Médecine générale que nous nous limiterons, car elle est la base du système sanitaire français, ce que l'Académie nationale de médecine a d'ailleurs souligné dans les nombreux rapports qu'elle lui a consacrés ces dernières années.

Nous envisagerons, à l'échelon national, la démographie actuelle des médecins généralistes puis, surtout, la nécessité de réaliser des études prospectives et d'en tirer les conséquences.

Nous appuyant sur un rapport de l'Académie nationale de médecine de Mars 2007, et sur des données plus récentes, nous rappellerons les diverses mesures envisagées pour corriger l'inégale répartition de l'offre de soins, en soulignant dans chaque cas les avantages mais aussi les difficultés et les inconvénients prévisibles.

Démographie des médecins généralistes en France. Données actuelles et prospective.

Il est intéressant de constater — et de souligner — que les données concernant la démographie médicale sont longtemps restées fragmentaires et largement

contestables. Nous disposons maintenant de plusieurs rapports annuels établis notamment par l'Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé (ONDP), créé seulement en 2003, et par le Conseil National de l'Ordre des Médecins.

Ces rapports indiquent ou confirment plusieurs notions essentielles.

Globalement, la France dispose encore d'un nombre important de médecins généralistes, mais le nombre de nouveaux médecins demeure pratiquement stable (+0,5 %) alors que les départs à la retraite sont en nette augmentation (+3,4 %).

Ce phénomène ne manquera pas de s'amplifier dans les années à venir, avec la cessation d'activités des générations de médecins diplômés entre 1970 et 1980, c'est-à-dire pendant des années à *numerus clausus* particulièrement élevé (plus de 8 000 places, en moyenne, entre 1971 et 1980 contre 3 500 environ entre 1990 et 2000).

De toute façon, les chiffres d'ensemble ne peuvent donner qu'une impression trompeuse et il importe de les nuancer en tenant compte notamment du mode d'exercice, de la durée de vie professionnelle et du rythme d'activité.

Si la France compte plus de 105 000 diplômés en médecine générale, moins de 60 000 d'entre eux exercent en médecine libérale de premier recours, compte-tenu du nombre de médecins salariés (dont l'augmentation est quatre fois plus importante que celle du nombre de généralistes libéraux), et des « M.O.P », Médecins à Orientation Particulière exclusive (ostéopathie, médecine du sport, acupuncture etc.).

Pour les généralistes libéraux, la durée de vie professionnelle tend à diminuer, avec une première installation à près de trente-quatre ans en moyenne (trente-neuf ans à Paris), après un délai pouvant atteindre neuf ans entre la fin des études médicales et l'installation et un départ à la retraite vers soixante-cinq ans. Mais cette diminution concerne surtout le rythme des activités professionnelles. De nombreux jeunes médecins (environ 9 500) ne s'installent plus mais assurent des remplacements de façon plus ou moins intermittente. Jadis marginal, ce phénomène présente une importance croissante puisqu'il concerne désormais plus de 15 % des médecins généralistes libéraux (et même, toutes spécialités confondues près de 20 % des médecins inscrits à l'ordre en 2007). Il est pour une part lié à la féminisation croissante (plus de 50 %) du corps médical.

Pour les généralistes libéraux installés, surtout pour les plus jeunes d'entre eux, le « temps médical », consacré à l'activité professionnelle tend aussi à diminuer, en raison de l'augmentation des charges administratives mais aussi de toutes les tâches médicales non curatives qui leur sont confiées voire imposées (prévention, dépistage, éducation à la santé). Les choix de vie professionnelle sont en effet de plus en plus guidés par les choix de vie personnelle et les

jeunes médecins, même très attachés à leur métier, entendent souvent privilégier ce qu'ils appellent leur « qualité de vie ». Cette évolution atteint des proportions encore difficiles à préciser et qui sont évidemment très variables. Elle est particulièrement importante chez les femmes dont, en moyenne, l'activité professionnelle est d'environ 30 % inférieure à celle des hommes, compte-tenu de leurs obligations familiales.

Tout ce qui précède montre bien à quel point la démographie médicale ne peut donner lieu à une interprétation globale. Analyser l'évolution des effectifs théoriques de généralistes n'a guère de sens si on ne tient pas compte de l'évolution des conditions et du rythme de l'exercice professionnel.

Les études prospectives sont donc difficiles, ce qui explique sans doute leur rareté. Elles sont pourtant essentielles à une politique de santé cohérente, et devraient apporter des prévisions à dix ans au moins. Compte-tenu de la durée des études médicales et des délais de première installation, les effets de toute nouvelle mesure ne peuvent en effet être attendus en moins d'une décennie.

Ces remarques concernent en premier lieu le *numerus clausus* qui est — ou a été — trop souvent considéré comme une variable d'ajustement du déficit de l'assurance maladie, l'idée étant que la diminution des prescripteurs entraînerait celle des prescriptions et donc des dépenses (ce qui est de plus en plus illusoire avec les exigences croissantes des malades en matière d'examens complémentaires de haute technicité et le soucis des médecins de ne pas limiter certaines de leurs prescriptions pour respecter le principe de précaution et pour échapper aux effets de la judiciarisation de la médecine).

Le niveau de ce *numerus clausus* varie fréquemment, mais ces variations sont annuellement décidées et sur des bases qui ne permettent pas d'apprécier dans quelle mesure le chiffre retenu répondra, dix ans après, aux besoins médicaux de la nation.

De toute façon, c'est au moins dix ans à l'avance que les valeurs du *numerus clausus* devraient être annoncées, comme celles du nombre de poste d'internes en Médecine Générale. Sans cette prospective, aucun « pilotage » de la démographie médicale ne peut être sérieusement envisagé.

Encore faudrait-il que ce « pilotage » puisse reposer sur l'évaluation des besoins médicaux et non pas, comme c'est trop souvent le cas, sur le seul niveau de l'offre de soins. Pour évaluer ces besoins, on dispose désormais de critères de plus en plus précis, tenant compte, du vieillissement et de l'état de santé de la population Il est indispensable que ces critères constituent désormais une des bases essentielles à toute décision concernant la démographie médicale, avec aussi la prise en compte des aspects démographiques, sociologiques et politiques, comme de la position et des recommandations des sociétés savantes, du Conseil national de l'Ordre des médecins et des syndicats médicaux.

L'Inégalité de l'offre de soins en médecine générale Comment la corriger ?

Nous ne reprendrons pas ici le détail du rapport que l'Académie nationale de médecine a consacré à ce sujet en 2007 et nous ne soulignerons que certains aspects récents ou des données qui nous semblent essentielles.

Tout d'abord, considérer simplement l'offre de soins n'a guère de sens si on ne prend pas en compte, région par région, l'importance locale des besoins médicaux. En outre, dans les différents documents disponibles, le niveau de l'offre de soins est apprécié sur des bases globales (nombre de médecins généralistes) alors que ce qui précède montre l'importance des facteurs correctifs liés aux conditions d'exercice et au rythme des activités professionnelles « temps médical ».

On tend aussi à considérer seulement la sous médicalisation — très réelle — de certaines zones rurales, notamment dans le centre de la France et dans certaines zones de motagne. Or on assiste aussi, notamment pour des raisons de sécurité, à une sous médicalisation progressivement croissante de certaines banlieues. Par ailleurs, le prix des loyers dans le centre des grandes villes entraîne une diminution, parfois sensible, des installations de médecins généralistes. C'est le cas à Paris.

Parmi les mesures susceptibles de corriger l'inégalité de l'offre de soins, l'Académie nationale de médecine a rappelé les diverses mesures incitatives proposées jusqu'ici : aides conventionnelles (majoration d'honoraires, aides à l'exercice de groupe), aides de l'état et des collectivités locales (diminution de la taxe professionnelle et des diverses charges sociale et fiscales), bourses, parfois importantes pour les étudiants prenant l'engagement de s'installer dans une zone prioritaire, meilleure organisation des conditions de travail et des gardes comme des remplacements.

En outre, comme les jeunes médecins s'installent volontiers à proximité — au moins relative — du CHU où ils ont fait leurs études, la décision a été prise par le ministère de la Santé de « moduler » le *numerus clausus* en fonction de la « densité médicale » de chaque région. En soi, cette idée est intéressante mais elle n'aura au mieux des effets que dans dix à douze ans. D'ailleurs, il n'est pas certain que faire dans un CHU sa première année d'études médicales soit suffisamment motivant pour entraîner ultérieurement une installation dans la même région. C'est au contraire, évidemment, le CHU dans lequel l'internat s'est déroulé qui a la plus grande influence, mais ceci ne semble pas avoir été pris en compte dans les projets actuels.

Parmi les autres mesures incitatives, on n'a pas assez mis l'accent sur celle qui pourrait être la plus efficace, soit un ensemble d'aides à la création et au fonctionnement de maisons médicales, permettant de lutter contre l'isolement professionnel et de partager les contraintes de la permanence de soins. Cette

mesure serait probablement l'une des plus motivantes, en particulier pour les jeunes femmes qui représentent actuellement plus de 50 % du corps médical, cette proportion pouvant atteindre 60 voire 65 % au cours de la prochaine décennie.

Devant l'échec ou l'efficacité seulement relative des mesures incitatives, le recours à des mesures contraignantes a été et continue à être évoqué. En mettant en avant l'exemple de certaines grandes écoles, la responsabilité de l'état dans l'offre de soins et le fait que la formation de chaque étudiant en médecine représente pour la collectivité nationale une charge importante (plus de 200 000€), l'obligation serait faite à de jeunes médecins de s'installer — au moins pour une période de deux ans — dans une zone sous médicalisées.

En pratique, cette obligation serait très difficilement applicable et ceci pour plusieurs raisons :

A qui et comment serait-elle appliquée ?

A tous les jeunes médecins français? Mais ceux d'entre eux qui optent pour une installation volontaire dans une zone sous médicalisée devraient évidemment échapper à toute mesure contraignante et l'organisation pratique du système risque d'être difficile.

Aux médecins français, mais en excluant de ce cadre obligatoire les jeunes femmes, les refus d'obtempérer étant surtout prévisibles de leur part ?

Aux médecins venant d'autres pays de l'Union Européenne ? Mais cette restriction de fait aux possibilités d'installation serait-elle compatible avec les règles communautaires ?

Par tirage au sort ? le caractère arbitraire, ou en tout cas aléatoire en serait inévitablement dénoncé.

D'après le classement ? En ce cas serait-il concevable que les zones sous médicalisées reçoivent les étudiants les plus mal classés?

Quelles mesures seraient applicables en cas de refus ?

Ceux-ci seraient probablement très fréquents de la part des jeunes femmes dont certaines se disent prêtes à abandonner leur métier de médecin si on leur impose une installation incompatible avec leurs impératifs familiaux.

Comment faire face aux demandes, inévitablement nombreuses, d'exemption pour diverses raisons ?

Pour toutes ces raisons, **ces conditions obligatoires d'installation doivent être rejetées.**

A été également envisagée — selon des modalités à définir — l'interdiction de s'installer dans des zones déjà largement pourvues, dans la mesure au moins

où seraient pris en compte non seulement l'offre mais aussi le besoin de soins. Difficilement applicable car source potentielle de nombreuses contestations, cette mesure n'aurait d'ailleurs probablement qu'une efficacité limitée.

En revanche, imposer aux internes de Médecine Générale de participer — pendant les deux dernières années de leur internat — à un service médical obligatoire dans une zone sous médicalisée pourrait être immédiatement efficace, améliorer la formation pratique des internes et favoriser l'installation ultérieure dans des zones où l'offre de soins est insuffisante.

L'Académie nationale de médecine recommande

Pour prévoir et maîtriser l'évolution de la démographie médicale

— La définition d'une politique de la démographie médicale, en fixant les responsabilités respectives du Conseil national de l'Ordre des Médecins, des UFR de Médecine et des collectivités territoriales, les Agences Régionales de santé (ARS) étant chargées d'appliquer cette politique.

— L'organisation d'études prospectives permettant d'apprécier, au moins dix ans à l'avance, les besoins médicaux et l'offre de soins, en tenant compte, notamment, des besoins des régions sous-médicalisées, de la durée prévisible de l'exercice professionnel des médecins nouvellement installés et du temps médical dont ils disposeront compte-tenu de leurs diverses obligations administratives, des tâches médicales non curatives qui leur sont confiées ou imposées et, pour les jeunes consœurs, de leurs obligations familiales

— L'adaptation à ces prospectives du *numerus clausus* et du nombre de poste d'internes en médecine générale avec, pour chaque CHU, un affichage des chiffres retenus pour la décennie suivante.

Pour assurer une meilleure répartition de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire national :

— L'exclusion de toutes les mesures contraignantes visant à obliger de jeunes médecins généralistes à s'installer dans des régions sous médicalisées.

— La poursuite et l'harmonisation des diverses mesures incitatives proposées jusqu'ici, avec un effort tout particulier à la création et à l'aide au fonctionnement de maisons médicales.

— La dissociation de la notion d'installation et de l'exercice professionnel, en particulier dans le cade de maisons médicales, cette solution partielle étant susceptible de concerner aussi bien de jeunes médecins que des praticiens anciennement installés et proches de la retraite.

— La réduction de l'écart entre le nombre de postes d'internes offerts en Médecine Générale et le nombre de candidats à l'Examen Classant

National (ECN), pour limiter le nombre de postes non pourvus, le plus souvent dans des régions déjà sous dotées.

— L'obligation faite aux internes en Médecine Générale d'effectuer dans des régions sous dotées leurs deux dernières années d'internat, les zones de stages étant soigneusement évaluées pour leur qualité formatrice par une commission spécifique du CHU de la région considérée. Ces internes y bénéficieraient, notamment, de la formation par compagnonnage de médecins déjà installés, (par exemple, dans le cadre de maisons médicales), leur suivi étant assuré, sur un mode proche du tutorat, par les enseignants de Médecine Générale du CHU.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ambroise-Thomas P. — *(au nom d'un groupe de travail)*. Rôle, mission et attentes des médecins généralistes. Rapport d'un groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine. Propositions pour améliorer les conditions d'exercice des médecins généralistes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, *186*, 1103-1109.

[2] Ambroise-Thomas P. — *(au nom d'un groupe de travail)*. Campagnes nationales de prévention assurées par des médecins généralistes. Rapport d'un groupe de travail de l'Académie nationale de Médecine. Propositions pour améliorer les conditions d'exercice des médecins généralistes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2003, *187* , 175-177.

[3] Ambroise-Thomas P. — *(au nom d'un groupe de travail*). Propositions pour améliorer les conditions d'exercice des médecins généralistes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, *189* , 407-415.

[4] Ambroise-Thomas P. — *(au nom d'un groupe de travail).* Comment corriger l'inégalité de l'offre de soins en médecine générale sur le territoire national. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, *191*, 641-651.

[5] Berland Y. — Commission Démographie Médicale. *Rapport 2005*.

[6] Berland Y. Bourgueil Y. — Cinq expérimentations de coopération et de délégation des tâches entre professions de santé. *Rapport ONDPA, juin 2006*.

[7] Bernier M. — Sur l'offre de soins sur l'ensemble du territoire. *Rapport d'information à l'Assemblée Nationale* nº 1132, 2008.

[8] Bessiere S., Breuil-Genier P., Darine S. — Démographie médicale à l'horizon 2025 : une régionalisation des projections. *Rapport du Ministère de la Santé et des Solidarités*, 2004, 12 pages.

[9] Bui Dang Ha Doan, Levy D., Pavot J. — Projection démographique de la profession médicale en France (2000-2050). Quel *numerus clausus* pour quel avenir ? *Cahiers de sociologie et de démographie médicales*, 2004, *44*, 101-148.

[10] Circulaire nº 2004-153 du 26 mars 2004 relative aux modalités opérationnelles de définition des zones géographiques en vue de l'attribution des aides à l'installation des médecins généralistes.

[11] Conseil National de l'Ordre des Médecins ; Atlas de la démographie Médicale en France. Situation au 1er Janvier 2008. Etude nº 41, Septembre 2008.

[12] CPAM. Les médecins libéraux à Paris : une offre de soins atypique. Rapport octobre 2008.

[13] Direction de la Recherche, des Études, de l'évaluation des statistiques. — Démographie médicale à l'horizon 2025 : une régionalisation des projections. Rapports nº 352 et 353, novembre 2004.

[14] Fiori F. — Démographie médicale en France à l'horizon 2020. *Médecine/Sciences*, 2002, *18*, 623-624.

[15] Gallois P., Vallée J-P., Le Noc Y. — Médecine générale en crise. Faits et questions. *Médecine/Sciences*, 2006, 223-228.

[16] Nicolas G. Le corps médical à l'horizon 2015. Rapport à l'Académie nationale de médecine, 20 février 2007. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, *191,* 413-424.

[17] Obervatoire national de la démographie DESS profession de santé, *Rapport annuel 2005.*

[18] URCAM. Les besoins de soins en France. Méthode et résultats 2005. Evaluation des besoins de soins. Étude nationale. *Rapport de Janvier 2007.*

[19] Vasselle A. — Réforme de l'assurance maladie : les nouveaux outils de la régulation. *Rapport d'information au Sénat. nº 11*, Session ordinaire 2005-2006.

[20] Vilain M et Niel X. — Le temps de travail des médecins : l'impact des évolutions sociodémographiques. Direction de la Recherche, des Etudes, de L'Evaluation et des statistiques (DREES), *Etudes et résultats nº 114* , 2001.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2009, a adopté le texte de ce rapport moins deux abstentions

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 415-429, séance du 17 février 2009

RAPPORT 09-03

Au nom d'un groupe de travail ***

Sport et Santé

MOTS-CLÉS : TRAUMATISMES SPORTIFS. ÉDUCATION PHYSIQUE ET ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE. DOPAGE SPORTIF. MÉDECINE DU SPORT/ENSEIGNEMENT ET ÉDUCATION

Sport and health

KEY-WORDS (Index medicus) : ATHLETIC INJURIES. PHYSICAL EDUCATION AND TRAINING. DOPING IN SPORTS. SPORTS MÉDICINE/EDUCATION

Pierre PÈNE * et Yvan TOUITOU **

RÉSUMÉ

Le rapport du groupe de travail " Sport et Santé " souligne les dimensions médicales, sociales et éducatives du sport. Les différents types de pratiques sportives ont été décrites : elles concernent les sportifs de haut niveau au nombre d'environ 7 000 athlètes et d'environ 8 000 sportifs professionnels, les sportifs titulaires d'une licence et membres de clubs (environ quinze millions de personnes). Il existe enfin de nombreux amateurs pratiquant en dehors de toute structure et qui, contrairement aux deux groupes précédents, ne sont ni encadrés dans leurs activités physiques et sportives, ni suivis médicalement. Les aspects particuliers de la pratique de sport aux différentes étapes de la vie ont été ensuite analysés. Environ 50 % des adolescents de 12 à 17 ans ont une pratique sportive extrascolaire en plus des trois heures hebdomadaire pratiquées à l'école ou au collège ; cependant, l'abandon de la pratique sportive par un nombre élevé d'adolescents a pour corollaire la sédentarité avec ses conséquences de surpoids et d'obésité, risques majeurs pour leur santé. Les personnes âgées pratiquant une activité physique en retirent un bénéfice certain sur leur santé si cette activité physique est régulière et médicalement contrôlée. Les capacités fonctionnelles sont alors améliorées et de nombreux facteurs de risque, en particulier cardiovasculaires, sont diminués aboutissant à une meilleure qualité de vie des personnes âgées et retardant leur entrée dans la dépendance. Le rapport souligne le bénéfice des activités physiques et sportives en prévention primaire de nombreuses maladies

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Constitué de : C. BOUDÈNE et P. PÈNE (co-présidents), J.A. BAZEX, R. BOULU†, J.P. BOUNHOURE, Ph. BOUTELIER, G. CRÉPIN, C. GIUDICELLI, F. MARINI, M. RIEU, Y. TOUITOU (secrétaire). Invités : F. COMMANDRÉ, D. RIVIÈRE.

dont les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, les différents syndromes de perte osseuse, l'ostéoporose, les maladies métaboliques (obésité et diabète de type 2), les cancers du sein et du côlon en particulier, et son effet bénéfique sur l'équilibre psychologique. La prescription médicale d'une activité physique et sportive est un élément important de santé publique en prévention primaire comme secondaire de nombreuses maladies. Le rapport fait également état des risques possibles des activités physiques et sportives (fractures, lésions musculaires, tendinopathies, ...) et de la mort subite en rapport avec une anomalie cardiovasculaire du sujet, et survenant le plus souvent lors d'un effort physique important. Une dérive importante du sport est la pratique du dopage par certains sportifs de haut niveau qui, pour améliorer leurs performances, ont recours à divers moyens (hormones, anabolisants, EPO, transfusions, ...). Lorsque le sportif dépasse ses capacités d'adaptation, en raison d'un entraînement mal adapté ou trop intense, un effet contraire peut apparaître et conduire à un syndrome dit de surentraînement avec diminution de la capacité au travail physique, stress, troubles du comportement, troubles du rythme veille-sommeil. Le sportif peut décider alors de se réfugier dans le dopage qui lui permet d'accepter des charges de travail physique plus élevées, mais qui va masquer la fatigue et installer un état de surmenage avec baisse des performances, résultat contraire de celui recherché. Le cercle vicieux est alors installé. Une priorité de santé publique est le renforcement de la lutte contre le dopage car celui-ci ne concerne pas uniquement les sportifs de haut niveau mais parfois de simples amateurs, dont les adolescents, qui s'adonnent au dopage pour les mêmes raisons de recherche de performances physiques. Le rapport souligne que la médecine du sport n'est quasiment pas enseignée en formation initiale du cursus médical. La qualification de médecin du sport s'obtient par l'obtention d'une capacité de médecine du sport.

SUMMARY

The report of the National Academy of Medicine named " Sport and Health " underlines the medical, social and educational dimensions of sporting activities. Various kinds of sporting practices are described: they concern the approximately 7,000 high level athletes, around 8,000 professional (licensed) sportsmen, and sporting club members (approximately 15 millions people). A large number of amateurs do not practice in any structure and therefore are neither managed in their activities nor medically followed. Some characteristics of sporting practice at various stages of life have been documented. Around 50 % of the teenagers from 12 to 17 years have a sporting practice out-of-school besides the weekly three hours applied at school or college ; however, the withdrawal of sporting practice by a high number of teenagers results in a sedentary lifestyle with overweight and obesity, major risks factors for health. Elderly people take a profit from a regular and medically controlled physical activity. Functional capacities are thus improved, cardiovascular risks factors among other, which results in better quality of life of the aged and delays their dependence. The benefit upon public health of sporting practice has been pointed out in the primary prevention of cardiovascular and respiratory diseases, osteoporosis, obesity, diabetes, breast and colon cancer, and mood disturbances. It is currently well acknowledged that sporting practice is an important component of public health in both primary and secondary prevention of many diseases. Deleterious effects of which the most serious is the sudden death related to a cardiovas-

cular anomaly, which generally occurs during an important physical effort. An important sport drift is the practice of doping to improve performances through the use of hormones, anabolics, EPO, transfusions, ... When a person exceeds his/her capacities of adaptation, because of a badly adapted or a too intense drive, this overtraining results in a reduction in physical capabilities, stress, behavioral issues and sleep-wake disorders. All of those issues often lead sportsmen to doping with the aim to improve their capabilities, rapidly installing an overtiredness state resulting in a fall of performances. A major aim from the view point of public health is to reinforce the fight against doping since it concerns a large number of people, sportsmen and amateurs, with teenagers among them. Lastly, this report underlines that sport medicine is practically not taught in the initial training of medical doctors. The qualification of sport physician is obtained through a diploma named sport medicine capacity.

Ce rapport fait état des diverses dimensions du sport et de sa relation avec la santé aux différents stades de la vie (adolescents, âge adulte, personnes âgées). Il précise les bénéfices du sport sur la santé et ses risques, avec en particulier la notion du surentraînement. Il donne des indications sur la formation nécessaire des étudiants en médecine avec la notion nouvelle « d'ordonnance d'activités physiques ».

Selon Pierre de Coubertin (1894), le sport est « le culte volontaire et habituel de l'exercice musculaire intensif, appuyé par le désir de progrès et pouvant aller jusqu'au risque ». Cette définition doit être actuellement complétée en soulignant les effets bénéfiques des activités physiques sur la santé et l'éducation sociale. En accord avec cette définition, la Médecine du Sport dans ses relations avec la santé a pour missions essentielles :

— de vérifier l'aptitude des candidats et partant l'absence de contre-indications à une activité sportive déterminée,
— d'assurer la surveillance de la santé des participants (le suivi médical)
— de prendre en charge les traumatismes et la rééducation éventuelle du sportif,
— de prévenir les accidents,
— de lutter contre le dopage par des actions préventives et de contrôle,
— de lutter contre la sédentarité en conseillant l'usage de la pratique sportive de l'enfance à un âge avancé, dans tous les milieux,
— d'établir « une prescription » ou « des recommandations » d'activités physiques et sportives en prévention primaire et secondaire de certaines pathologies chroniques.

Il est aujourd'hui démontré scientifiquement que la sédentarité est un risque important pour la santé car elle est un facteur majeur d'augmentation du risque de développer ou d'aggraver diverses maladies. Les effets bénéfiques de la

pratique des activités physiques et sportives pour lutter contre les effets délétères de la sédentarité sont en effet reconnus dans un grand nombre de maladies : notamment les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, les cancers du sein et du colon, l'ostéoporose, les dépressions... Ceci doit conduire à développer la promotion des activités physiques et sportives à tous les âges et dans tous les milieux.

Dimensions médicale, sociale et éducative du sport [1-6, 23]

Le sport a un rôle fondamental dans notre société par les missions qui lui sont reconnues :

— Le sport est un facteur de santé : trente minutes d'activités physiques par jour à type de marche à allure soutenue ou rapide sont conseillées en prévention primaire de nombreuses maladies ainsi que des addictions. Il favorise en outre l'équilibre physique, mental et sociétal des individus.
— Le sport est un facteur d'intégration sociale : parité des sexes, lutte contre les handicaps, et esprit de solidarité.
— Le sport est un facteur culturel.
— Le sport est chez l'enfant et l'adolescent un apprentissage de la vie en société.
— Le sport joue un rôle important dans la prévention du vieillissement physiologique.

Malheureusement, en contrepoint de ces nombreux aspects positifs, certaines dérives graves existent dans les milieux sportifs :

— *Le dopage* est une dérive particulièrement grave qui concerne certains sportifs de haut niveau mais parfois aussi de simples pratiquants (adultes ou même adolescents) dans le but d'améliorer leurs performances à l'occasion des compétitions.
— *La violence* dans les stades concerne essentiellement certains sports d'équipe et peut être lourde de conséquences. Elle est un des facteurs qui favorisent par l'exemple qu'elle donne, la violence en milieu scolaire, ce qui est intolérable.

Ces dérives sont antinomiques de la notion même de sport et surtout de la qualité de l'esprit sportif.

La pratique sportive en France

Elle s'exerce dans des structures encadrées ou non.

Les sportifs inscrits sur la liste des sportifs de haut niveau (environ 7 000 athlètes et les professionnels environ 8 000) sont soumis régulièrement à des

examens cliniques et des bilans biologiques qui devraient être (ils ne le sont pas toujours) réguliers et réalisés par des médecins spécialisés. Les résultats peuvent conduire le médecin fédéral à s'opposer à la poursuite des compétitions.

Les fédérations devraient prendre en charge la santé des sportifs de niveau moins élevé. Des études épidémiologiques mériteraient d'être engagées à partir des très nombreuses données de ces suivis médicaux dans un but d'évaluation analytique et prospective (fréquence et type des accidents ou maladies, pertinence des examens complémentaires ...).

Le sport de haut niveau nécessite des investissements importants provenant des domaines publics et privés. Il est, par ailleurs, générateur de recettes utiles à l'économie du pays : entrées dans les stades, communication, évènementiel, emplois récurrents, articles de sport, produits dérivés ...

En 2005, cet ensemble a correspondu à 1,8 % du PIB.

Il convient également de reconnaître que les fonds apportés par les sponsors aux sportifs eux-mêmes et aux clubs contribuent parfois à polluer les règles éthiques au motif premier de réussite lors de la compétition. Cela contribue parfois à favoriser le dopage, voire même à l'organiser à l'intérieur d'un groupe ou d'une équipe.

Les sportifs titulaires d'une licence (environ quinze millions de personnes) sans être de haut niveau, appartiennent à un ou même à plusieurs clubs. Ils peuvent, s'ils le désirent, participer à des rencontres sportives. Avant les compétitions ils doivent être en possession d'un certificat médical de non contre-indication de la pratique du sport choisi signé par un médecin généraliste (ou tout autre médecin) pour l'année civile en cours. Pour certains sports, dits à risques: sports de combat pour lesquels la mise " hors de combat " est autorisée, alpinisme de pointe, sports utilisant les armes à feu, sports mécaniques, sports aériens, (à l'exception de l'aéromodélisme) et sports sous-marins, les médecins fédéraux régionaux agréés devraient être présents dans toutes les ligues.

Les clubs sont, dans leur grande majorité, des associations loi 1901 adhérant à une fédération reconnue par le ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports ou plus rarement des SARL. Malgré les progrès réalisés, l'encadrement technique de ces clubs n'est pas toujours adapté, ce qui rend difficile le choix et la personnalisation lors du conseil d'une pratique sportive à des enfants, des adolescents, des personnes âgées, et surtout à des sujets malades ou handicapés.

On doit déplorer que trop souvent ces sportifs amateurs qui participent volontiers à des compétitions ne soient pas l'objet d'une surveillance médicale appropriée et organisée.

On dénombre environ cent soixante-quinze mille associations sportives et autour de deux millions de cadres bénévoles, sans l'aide desquels le mouvement

sportif n'existerait pas. Ces associations font appel à des moniteurs diplômés, ce qui représente un gisement d'emplois, plus souvent à temps partiel qu'à temps plein, d'environ deux cent mille personnes.

Les sportifs pratiquant en dehors de toute structure sont nombreux. Leur nombre est difficile à évaluer. Les pratiques sont des plus variées, de la marche journalière à la natation, du jogging et de la randonnée au vélo. Ils ne sont pas encadrés et donc non suivis médicalement dans leurs pratiques. Il serait utile de prévoir des messages d'informations à l'adresse du grand public pour le sensibiliser, bien sûr, aux bienfaits du sport mais aussi aux risques des activités sportives, en l'absence de contrôle.

Le sport chez l'enfant et chez l'adolescent

En principe, à l'école, les élèves encadrés par les enseignants bénéficient de trois heures de sport par semaine. Les enfants et les adolescents peuvent ainsi acquérir le goût et la volonté d'une pratique sportive ultérieure. Le sport est un facteur d'équilibre physique et mental indispensable tant à l'enfant (apprentissage de l'autonomie, maîtrise des plus turbulents, confiance en soi des plus timides et goût de l'effort) qu'à l'adolescent (apprentissage du respect mutuel, fair-play, expérimentation des rapports humains, source de socialisation). Certaines municipalités mettent en place un « passeport sportif » qui permet aux enfants de six à huit ans de choisir un sport parmi trois activités sportives qu'ils peuvent pratiquer simultanément pendant plusieurs mois. Par ailleurs, dans notre pays, plus de 50 % des adolescents de douze à dix-sept ans (environ 2,5 millions), pratiquent une activité sportive en dehors de l'école. Parmi eux, la moitié adhère à un club, détient une licence et environ 30 % participent à des compétitions. Les revenus et le niveau culturel des parents facilitent l'adhésion à un club.

Cependant, il faut souligner l'abandon de la pratique sportive par un nombre élevé d'adolescents pour des raisons diverses : famille éclatée, insuffisance de l'exemple des parents, relations difficiles avec l'autorité parentale, émoussement du rôle positif des parents au fur et à mesure que l'adolescent prend de l'âge, manque de temps lié aux activités scolaires trop prenantes et trop lourdes, place trop importante de la télévision, des jeux vidéos et de l'accès à Internet, coût de l'activité sportive, perte d'intérêt et du goût pour un sport qui a été mal choisi, etc. Les fédérations identifient d'autres facteurs comme l'insuffisance de professionnalisme de l'entraîneur, la non convivialité du club ... Quoi qu'il en soit de la ou des cause(s) d'abandon, le corollaire immédiat pour certain est la sédentarité, le surpoids et parfois l'obésité, risques majeurs pour leur santé.

Le sport chez les personnes du troisième âge [7-9]

Chez les sujets avançant en âge, la pratique régulière d'une activité physique est associée à une diminution de nombreux facteurs de risque, en particulier

cardiovasculaires. L'activité physique améliore la qualité de vie et la capacité fonctionnelle et, en favorisant ainsi le maintien de l'autonomie, retarde leur entrée dans la dépendance. Elle prévient la perte de la masse musculaire et donc la diminution habituelle de cette fonction, ce qui améliore l'équilibre du sujet et diminue ainsi le risque de chute.

Le sport et le handicap

Les Activités Physiques et Sportives compatibles avec les handicaps sont très importantes à l'équilibre psychologique des handicapés et facilitent leur intégration parmi les valides. Elles sont valorisées par les Jeux Olympiques des handicapés et diverses compétitions organisées à leur intention.

Les bénéfices des activités physiques et sportives

Sport et système cardio-vasculaire [15, 16]

L'activité physique régulière lorsqu'elle est constituée d'efforts d'endurance d'intensité moyenne et de durée normalement soutenue est fortement corrélée à la réduction des risques de mortalité cardiovasculaire et d'évènements coronariens majeurs.

Elle améliore l'adaptation cardiaque en s'accompagnant d'une diminution de la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice, une réduction de la pression artérielle et une amélioration de la vasodilatation. Ces effets sont liés à une modification de la balance du système neurovégétatif avec une baisse de l'activité sympathique adrénergique et une augmentation de l'activité parasympathique, une modulation de la vaso-réactivité endothéliale dépendante avec production de NO et de prostacycline), enfin un remodelage des parois artérielles.

L'exercice physique et la réadaptation à l'effort sont aujourd'hui des éléments essentiels de la thérapeutique chez les coronariens et les insuffisants cardiaques.

Un contrôle cardiologique est recommandé chez les personnes avançant en âge pour s'assurer de l'absence de contre-indications à l'exercice physique. Par ailleurs, un dépistage systématique devrait être réalisé chez les enfants dont un des parents a été atteint d'un AVC.

Sport et appareil respiratoire [15]

La pratique régulière d'une activité physique favorise le développement thoracique, améliore le fonctionnement des muscles ventilatoires, améliore la ventilation alvéolaire ce qui permet une meilleure oxygénation des muscles impliqués dans l'exercice.

L'asthme d'effort ne contrindique pas le sport. Certains asthmatiques ont été rééduqués à l'effort.

La réadaptation par l'exercice est utile chez l'insuffisant respiratoire et chez l'insuffisant cardiaque car elle améliore l'aptitude à l'effort. Elle doit être conduite par une équipe spécialisée chez des patients stables sous traitement médical, dans le cadre de programmes personnalisés, dans le but de permettre à l'organisme une meilleure adaptation au handicap et la récupération du maximum de capacité fonctionnelle afin d'améliorer la qualité de leur vie quotidienne, en particulier chez les asthmatiques.

Sport et appareil locomoteur [17]

Ostéoporose. L'exercice physique augmente la masse osseuse et entraîne, conjointement à l'apport quotidien de 1 g de calcium, d'un complément vitaminé D et d'un ensoleillement modéré, une augmentation de la densité osseuse quel que soit l'âge. Son rôle est important dans le traitement des différents syndromes de perte osseuse dont l'ostéoporose, notamment chez la femme ménopausée.

Développement osseux et articulaire chez l'enfant et l'adolescent. La pratique régulière d'activités physiques favorise également le développement osseux et musculaire chez ces derniers. L'état du capital osseux à la fin de l'adolescence est considéré actuellement comme un facteur prédictif majeur du risque d'ostéoporose chez le sujet âgé.

Sport et Maladies métaboliques [18, 19]

L'activité physique est inversement corrélée à différents facteurs d'*obésité* : elle est généralement proposée pour favoriser une diminution de poids des sujets. Il a été suggéré que soixante minutes d'activité physique modérée quotidienne peuvent permettre le contrôle du poids, en association avec une alimentation adaptée.

Le sport est un élément indispensable de la prise en charge médicale de l'obésité. La lutte contre la sédentarité apparaît comme essentielle, quel que soit l'âge.

Le risque de développer un *diabète de type 2* est trois fois plus élevé chez les hommes ayant une faible capacité cardio-respiratoire. Il y a une relation dose — réponse linéaire entre le niveau d'activité physique et la survenue du diabète de type 2, cependant le niveau minimum d'activité physique ayant un effet bénéfique dans la prévention du diabète n'est pas établi.

L'exercice physique est également bénéfique dans le diabète infantile, en prenant soin de veiller au risque hypoglycémique.

Sport et *Cancer* [19]

L'activité physique entraînerait une baisse de la prévalence du cancer du sein chez la femme de l'ordre de 30 % et du risque du cancer du côlon dans les deux sexes de l'ordre de 50 %.

Par ailleurs, il faut également insister sur la prévalence du mélanome malin chez les sportifs très exposés au soleil, ce qui devrait conduire à des actions de prévention.

Sport et *Équilibre psychologique, hygiène et nutrition*

L'activité physique et sportive favorise l'équilibre psychologique.
L'hygiène élémentaire des téguments prévient les lésions cutanées, soit contagieuses, soit qu'elles témoignent d'une sensibilité particulière. Les dermatoses du sportif méritent une attention particulière. La nutrition du sportif et la surveillance de son hydratation ont fait l'objet d'importants travaux

Les risques liés à la pratique du sport

De l'entraînement à la surcharge d'entraînement

Le but principal de l'entraînement physique, qui peut dépasser trente heures par semaine chez les sportifs de haut niveau, est l'amélioration des performances. L'entraînement est caractérisé par l'augmentation progressive de la charge de travail physique qui permet l'adaptation progressive des capacités fonctionnelles et mentales et de l'habileté motrice, elle-même progressive. Les programmes d'entraînement doivent donc être individualisés, et répondre à des critères précis.

Lorsque l'entraînement est mal adapté ou s'il devient trop intense et qu'il dépasse les capacités d'adaptation du sportif ou du sujet sédentaire porteur d'une prescription médicale de reconditionnement physique, ou quand le rythme des compétitions devient trop élevé notamment dans le sport professionnel, un effet contraire peut apparaître et conduire au syndrome dit de surentraînement. Ce syndrome est caractérisé par une diminution de la capacité de travail physique, des troubles du comportement, un stress psychologique et des troubles du rythme veille — sommeil. Son mécanisme est multifactoriel : déséquilibre de la tolérance énergétique (dépenses énergétiques > apports) associé à des modifications du système endocrinien et neuroendocrinien, en particulier des axes hypothalamo — hypophyso — surrénalien et gonadique, ainsi que du système catécholaminergique.

Pour éviter les troubles pathologiques liés au surentraînement, il est impératif de respecter deux équilibres :

— confronter l'aspiration de l'individu à son aptitude et à sa capacité à continuer l'entraînement auquel il est soumis,
— suivre les entrées et sorties énergétiques, différencier les aspects ludiques des aspects contraignants du sport de haut niveau et professionnel.

Comme le surentraînement correspond au dépassement des capacités d'adaptation de l'organisme du sportif, le risque majeur est la recherche par certains sportifs d'une aide qu'ils pourraient être tentés de trouver dans le dopage.

En réalité, surentraînement et dopage forment un couple devenant rapidement indissociable et souvent infernal : le dopage donne à certains la possibilité d'accepter des charges de travail physique de plus en plus élevées en masquant les signes d'alerte de la fatigue ; ces conditions vont déboucher sur un état de surmenage se manifestant par une baisse des performances. Une telle situation amène alors certains sportifs de haut niveau à accroître encore leurs charges d'entraînement et par là même, à avoir de plus en plus recours au dopage ; le risque de voir se développer un syndrome de surentraînement devient alors total.

Sport et dopage [10-14]

La lutte contre le dopage repose sur la loi du 5 avril 2006 reprise dans le Code de Santé Publique. Le dopage est une pratique qui consiste à absorber des substances ou à utiliser des moyens médicaux dans le but d'améliorer les performances. Le législateur a donc établi la liste des produits et techniques médicales interdites. Le dopage est utilisé pour modifier la morphologie Hormone de croissance (GH), pour améliorer la force et la puissance (anabolisants, Salbutamol, GH, Insulin Growth Factor (IGF), pour accroître l'oxygénation (transfusions, EPO, perfluocarbone...), pour renforcer la concentration et lutter contre le stress (amphétamines, β-bloquants, cannabis), pour contrôler son rythme veille sommeil (amphétamines ou benzodiazépines), pour perdre du poids (diurétiques) ou encore pour accélérer la récupération (insuline). L'alcool, utilisé par certains sportifs pour lutter contre le stress, n'améliore pas les performances sportives et est délétère pour la santé.

Les pratiques de dopage, souvent associées, ont des conséquences graves sur la santé. Un certain nombre d'athlètes de renommée internationale sont décédés prématurément en raison de dopages durant leur carrière. Il est important de souligner que le dopage concerne également aujourd'hui certains sportifs amateurs, et sportifs de loisirs souvent très jeunes.

La lutte contre le dopage comporte la recherche des molécules illicites, surtout dans le sang ou l'urine ce qui ne permet évidemment pas d'affirmer que d'autres molécules, non recherchées ou non détectables aujourd'hui, ne soient pas présentes.

Notre pays s'est doté d'une institution chargée du contrôle et de la prévention du dopage (Agence française de lutte contre le dopage, AFLD), autorité publique indépendante, dotée de la personnalité morale. Cette institution, placée sous la présidence d'un Conseiller d'Etat exerce sa responsabilité dans différents domaines complémentaires : l'organisation des contrôles anti-dopage, les analyses des prélèvements, le suivi des procédures disciplinaires, les actions de prévention, la recherche scientifique, le conseil auprès du gouvernement dans la lutte contre le dopage.

Risques pour la santé et mort subite

La pratique d'une activité physique et sportive peut présenter du fait de son intensité ou de sa fréquence certains risques pour la santé : lésions musculaires (élongations, déchirures, ...), tendinopathies, fractures, hyperréactivité bronchique et asthme liés au chlore des piscines, fatigue pouvant entraîner des modifications de l'équilibre psychique et hormonal et aboutir à la consommation de produits dopants.

Le plus grave de ces risques est la mort subite au cours de l'effort due à des anomalies cardiovasculaires. Le dépistage de ce risque lors de la visite médicale et le certificat de non-contre-indication semblent permettre de diminuer sa fréquence.

Un travail est en cours sur le risque de mort subite chez le sportif. Il est réalisé par l'INSERM sous l'égide de l'AFLD.

Sport de haut niveau chez la femme

Les incidences du sport de haut niveau sur l'appareil génital féminin sont de trois ordres :

— *Les troubles de la statique pelvienne* concernent surtout l'incontinence urinaire d'effort dont la fréquence est doublée lors des pratiques sportives comme la gymnastique, l'aérobic intensif, le basket-ball ... Ils surviennent aussi bien chez les sportives de haut niveau que chez des professionnels comme les professeurs de gymnastique. La seconde anomalie rapportée, beaucoup plus rare, est le prolapsus génital.
— *Les troubles neuro-hormonaux* conduisent à un retard pubertaire et à un ralentissement de la croissance chez les jeunes gymnastes et les patineuses et les danseuses. La triade anorexie-aménorrhée-ostéoporose n'est pas exceptionnelle chez l'adolescente et de la jeune femme sportives.
— *Les risques traumatiques*, rares, telle l'induration nodulaire périnéale peut être rencontrée chez les cyclistes ou encore l'hypertrophie des muscles élévateurs qui peut être observée chez les cavalières.

L'enseignement et la formation en Médecine du Sport, la pratique du sport pour les étudiants des professions de santé

La médecine du sport

Le bilan de cet enseignement dans notre pays fait apparaître une notoire insuffisance : il est quasi inexistant en formation initiale et porte seulement sur environ trois heures de cours pour l'examen classant national. On peut donc considérer que le médecin formé actuellement n'a acquis aucune compétence en médecine du sport.

La qualification de médecine du sport s'acquiert par l'obtention d'une capacité de médecine et biologie du sport (un an), réservée aux docteurs en médecine. Des enseignements existent en 3e cycle, sous forme de DU et DIU. Une avancée récente est la mise en place d'un DESC de Médecine du Sport qui associe à la formation théorique, quatre stages pratiques de six mois.

Pratique d'une activité physique par les étudiants

Parallèlement à leur formation en médecine du sport, les étudiants en médecine et ceux des autres disciplines devraient être incités à une pratique d'activité physique et sportive.

L'ordonnance de sport ou d'APS [21, 22]

La prescription médicale d'une activité physique et sportive (APS) régulière, basée sur l'aptitude du sujet et suivie par un médecin compétent en médecine du sport devient un enjeu important de santé publique.

L'APS contrôlée est utile à tout âge comme le montrent de nombreux travaux scientifiques. La prescription d'une ordonnance d'APS ne devrait donc pas être l'exception mais, au contraire, étendue à de nombreux patients en consultation, de façon raisonnée, dans un but de prévention primaire ou secondaire. Cette médecine du mouvement permet une dépense énergétique supérieure à celle connue chez les sédentaires (VO_2 max de 40 ml/min/kg pour un homme adulte jeune et 15 ml/min/kg pour une personne âgée ou dont les moyens physiques sont diminués).

La prescription d'APS et ses bénéfices pour la santé devraient naturellement être évalués différemment en fonction du type de pratique sportive et du patient, en insistant sur une nutrition équilibrée et en portant une grande attention à l'hydratation. Les handicapés méritent une attention particulière pour une ordonnance du sport adaptée.

En conclusion, l'engagement récent par Mme la Ministre de la Santé de la Jeunesse et des Sports pour la mise en place d'un Programme National de Prévention des Activités Physiques et Sportives (PNPAPS) témoigne de l'importance qu'il faut attacher aux activités physiques et sportives dans notre pays.

L'Académie nationale de Médecine recommande

A propos du bilan des activités physiques ou sportives :

— *de faire établir le bilan des activités sportives conduites à l'école et valoriser la pratique sportive de l'école à l'université.*
— *de conduire les enfants, à l'âge de l'apprentissage le plus favorable, au choix de l'activité sportive qu'ils aimeront pratiquer.*

— *de favoriser le développement des équipements sportifs au profit de la population,*
— *d'insister auprès des responsables des structures sportives sur la prévention et sur les règles de bonne conduite applicables à tous les niveaux de l'exercice sportif.*
— *d'être attentifs à l'encadrement psychologique, à l'intensité et à la durée des séances d'entraînement.*

À propos de l'information

— *de faire passer dans le grand public le message que le sport est autant un acte de santé que de loisir.*
— *d'informer le public, les sportifs, et de façon spécifique les jeunes, du caractère frauduleux et foncièrement malhonnête du dopage et de ses dangers pour la santé.*
— *d'éduquer les sportifs (comme tous les citoyens) dès l'adolescence au bon usage des médicaments pour éviter le dopage.*
— *d'alerter les présidents des fédérations sportives et les responsables des structures sportives sur leurs responsabilités devant le risque pour la santé que représente le dopage.*
— *d'inciter médecins et pharmaciens à mieux informer les patients de l'existence d'un produit dopant potentiel lors de sa prescription et de sa délivrance avec une attention particulière aux risques d'automédication favorisée par la consultation d'Internet.*
— *d'encourager tous les étudiants à une pratique sportive contrôlée de quelques heures par semaine.*

A propos de l'enseignement

— *de mieux définir de façon simple les objectifs, le programme et les caractéristiques de l'enseignement de la médecine du sport pour intégrer une formation de qualité au cours des études médicales notamment dès le début de celles-ci.*
— *d'étendre la recommandation médicale d'une activité physique ou sportive à de nombreux patients à risque en prévention primaire comme secondaire, d'où l'importance de la formation et de la pratique sportive dans le cursus des études médicales.*

BIBLIOGRAPHIE

[1] Périé H., Commandré F., Barrault D. — Vers une médecine de l'homme en mouvement. Ed Frison-Roche, Paris. Janvier 2006, un volume, 587 p.

[2] Conseil économique et social. Dimension sociale, éducative et culturelle du sport. Rapport adopté le 11/04/2007. www.ces.fr

[3] Oppert J.M., Simon C., Riviere D., Ch.Y. Guezennev — Activité Physique et Santé, Arguments scientifiques, pistes pratiques. Synthèses du Programme National Nutrition Santé. Octobre 2005.

[4] Chatard J.C. éd. Sport et Santé : Quelle activité physique pour quelle santé ? Publications de l'Université de Saint Etienne, 2004.

[5] Kannel W. — Some health benefits of physical activity: the Framingham Study. *Arch. Int. Med.* 1979, *139*, 857-861.

[6] Blair S.N. — Physical fitness and all — cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989, *262*, 2395-2399.

[7] Rejeski W.J., Mittalko S.L. — Physical activity and quality of life in older adults. A prospective study of healthy men and women. *J. Gerontol. Biol. Sc. Med.* 2001, *56*, 23-25.

[8] Beitz R., Dolen M. — Physical activity and post menopausal health. *J. Br. Menopause Soc.* 2004, *10*, 70-75.

[9] Nelson M.E., Rejeski W.J., Blair S.N., Duncan P.W., Judge J.O., King A.C., Macera C.A., Castaneda-Sceppa C. — Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007, *116*, 1094-1105.

[10] Aeberhard P., Bréchat P.H. — Activités physiques et sportives, santé publique, prévention des conduites dopantes. Editions de l'Ecole Nationale de Santé Publique, Rennes, 2003.

[11] Rieu M. — La lutte contre le dopage : maintenant et demain. *Bull. Acad. Natle. Méd.* 2004, *188*, 955-972.

[12] Fouillot J.P. — Dopage et compléments alimentaires. *Bull. Acad. Natle. Méd.* 2004, *188*, 933-943.

[13] Audran M., Varlet-Marie E. — Evolution actuelle du dopage favorisant le transport de l'oxygène. *Bull. Acad. Natle. Méd*. 2004, *188*, 945-953.

[14] Blancher G. — Communiqué. Protection de la santé des sportifs et lutte contre le dopage. *Bull. Acad. Natle Méd.* 1999, *183*, 1195-1196.

[15] Williams M.A., Ades P.A., Hamm L.F. *et al.* — Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation, an update. *Am. Heart. J.* 2006, 835-841.

[16] Koch M., Douard H., Broustet J.P. — The benefit of graded physical exercise training in heart failure. *Chest.* 1992, *101*, 231-235 and 835-841.

[17] Kort W.M., Bloomfield S.A., Little K.D., Nelson M.E. — American College of Sports Medicine position stand: physical activity and bone health. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 2004, *36*, 1985-1996.

[18] Riviere D. — Sport et fonctions métaboliques. La pratique du sport : bénéfices et risques. *Bull. Acad. Natle. Méd*. 2004, *188*, 913-922.

[19] Astrup A. — Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and diabetes type 2 by diet and physical activity. *Publ. Health. Nutr.* 2001, *4*, 499-515.

[20] Ambros-Rudolph C.M., Hofmann-Wellenhof R., Richtig E., Müller-Fürstner, Soyer H.P., Kerl H. — Malignant melanoma in marathon runners. *Arch. Dermatol.* 2006, *142*, 1471-1474.

[21] Caillaux B.X. — Certificat de non contre-indication à la pratique sportive et responsabilité du médecin. *Arch. Mal. Cœur. Vaiss.* 2006, *99*, 1146-1151.

[22] Mc HUGH I.J., WILLIAMS A.D., FELL. J.W. — Practical applications of the sports medicine Australia pre-exercice screening system. *J. Sci. Med. Sport.*, 2007, sous presse.

[23] Expertise Collective de l'INSERM. Activité physique. Contexte et effets sur la santé. INSERM ed, 2008.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2009, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 431-446, séance du 24 février 2009

RAPPORT 09-04

*Au nom d'un groupe de travail ** de la Commission XI (Nutrition, Eaux de consommation et risques alimentaires)*

Alimentation du nouveau-né et du nourrisson

Mots-clés : Allaitement au sein. Physiologie de la nutrition du nourrisson. Besoins nutritifs. Nourrisson. Formule infantile

Infant nutrition

Key-words (Index medicus) : Breast feeding. Infant nutrition physiology. Nutritional requirements. Infant newborn. Infant formula

Bernard SALLE *

RÉSUMÉ

L'alimentation des premières semaines de vie a un rôle dans l'apparition de phénomènes pathologiques chez l'enfant et de l'adulte. L'allaitement maternel doit être recommandé en première intention chez le nouveau-né puis le nourrisson. Plusieurs études épidémiologiques sont en faveur d'un effet protecteur de l'allaitement maternel sur les infections digestives ou respiratoires dans la première enfance, sur des manifestations allergiques sous réserve qu'il soit exclusif et prolongé au moins de quatre mois et enfin sur l'apparition d'obésité, de diabète de type 1 chez l'enfant et de maladies cardio-vasculaires chez l'adulte. Les contre indications de l'allaitement maternel sont exceptionnelles. En cas de refus ou d'impossibilité d'allaitement, les formules pour nourrisson à base de lait de vache dont la composition est régie par des recommandations et des directives européennes et françaises, doivent être données jusqu'à l'âge de un an. Le lait de vache entier ou demi écrémé ne doit jamais être utilisé avant l'âge de un an. Les laits hypoallergéniques ou formules de soja n'ont pas leur place dans l'alimentation du nourrisson normal. La diversification alimentaire doit débuter après l'âge de cinq mois.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : MM. Bourre, Salle (rapporteur), Duhamel (secrétaire), Durand, Sénécal. Invités : MM. C. Dupont et A. Lapillonne (Hôpital Saint-Vincent-de-Paul).

SUMMARY

Nutritional quality during the first weeks of life can influence health during both infancy and adulthood. Exclusive long-term breast feeding is strongly recommended, particularly for infants at risk of allergy. It protects against gastrointestinal and respiratory infections, and has been shown to enhance cognitive and intellectual development. Breast-feeding is also associated with a lower risk of obesity and type 1 diabetes in infants and of cardiovascular disease in adults. Breast-feeding is rarely contraindicated. Multiple European and French guidelines and regulations govern the composition of infant formulas, which may be given during the first year of life when breast-feeding is unavailable. Hypoallergenic and soy-based formulas are not recommended for healthy infants.

Les besoins nutritionnel du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant en bas âge avant trois ans ont fait l'objet de nombreux travaux depuis trente ans et de recommandations de l'OMS. Ils privilégient l'alimentation au sein avant six mois. Si l'allaitement n'est pas voulu ou possible, des préparations lactées dont les conditions de réalisation et d'emploi sont soumises à des recommandations européennes et françaises en fonction de l'âge, sont disponibles sur le marché.

Il existe actuellement une pléthore de l'offre commerciale. Une clarification est nécessaire s'appuyant sur une diététique basée sur des preuves.

Des données s'accumulent pour montrer que des événements métaboliques survenant au cours des premières semaines de la vie exercent d'importants effets de modulation de la santé au cours de la vie ultérieure, concept qualifié par les Anglo-Saxons de « programming » que l'on pourrait traduire par empreinte métabolique en français. Les concentrations de certains métabolites ou l'absence de certains nutriments au cours des périodes critiques du développement que représentent les premières semaines de vie, entraînent un risque de maladies chez l'enfant et ensuite chez l'adulte.

Un groupe de travail a été constitué pour définir des règles simples et pratiques de l'alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge, jusqu'à trois ans. Il s'est réuni en 2007 et 2008 et a auditionné :

— des experts en nutrition infantile : Pr Jean Rey (ancien président de la commission de nutrition de la SFP et représentant de la France à Bruxelles), Pr Barrois (INRA), Pr Putet (Lyon), Professeur Turk, président de la commission de nutrition humaine de l'AFSSA et du comité de nutrition de la SFP, Pr Dupont (Paris), Pr Duhamel (Caen), Pr Vidailhet (Nancy).

— des chercheurs de l'industrie laitière :

Professeur Boehm (société Milupa), Madame Duprat (recherche Nestlé, Suisse) et Mr Carrier (recherche Danone, Villefranche).

Les besoins nutritionnels du nourrisson

Ils peuvent être évalués soit de façon empirique soit de façon expérimentale (quantité variable d'un nutriment et étude des résultats sur la croissance) soit de façon factorielle en faisant la somme des besoins [1, 2].

Des moyens d'exploration existent à cet âge de la vie : bilan métabolique (étude des entrées et sorties), suivi d'une molécule marquée stable telle que l'eau, une protéine, un lipide ou un minéral, étude de la composition corporelle par différentes méthodes dont l'absorptiométrie biphotonique en fonction de l'alimentation, calorimétrie indirecte permettant de mesurer les dépenses énergétiques en fonction des apports.

La croissance est très importante de zéro à trois ans : le poids est multiplié par quatre (3 500 g. à 12 000 grammes) la taille par deux (50 cm à 95 cm) et la masse osseuse par quatre (30 grammes à 120 grammes).

Les besoins nutritionnels sont exprimés par kg de poids et par jour et permettent de proposer des apports nutritionnels conseillés (ANC révisés en France en 2001) ; ceux-ci estiment les apports souhaitables pour un groupe selon son âge avec deux écarts-types en plus des besoins nutritionnels moyens ; on estime ainsi que les besoins de 97,5 % de la population concernée seront couverts par ces ANC.

L'apport protéique doit être de 2g/Kg/J jusqu'à trois mois, 1,5 jusqu'à six mois puis environ 1g./Kg/j après l'âge de un an. Les protéines doivent représenter 9 à 10 % de l'apport énergétique total ingéré ; le coefficient d'utilisation digestive, la teneur en acides aminés et la nature des protéines doivent être prises en compte. Certaines protéines du lait de femme ne sont pas disponibles pour la croissance telles les immunoglobulines qui ne sont pas absorbées. L'efficacité des protéines du lait (lait de femme ou lait de vache) est de l'ordre de 90 % alors qu'elle n'est que de 70 % pour d'autres protéines alimentaires (viande ou poisson). Les protéines lactées animales permettent de couvrir tous les besoins en acides aminés essentiels. La taurine mérite toutefois une attention particulière en cas d'alimentation artificielle [2, 3].

L'apport énergétique est fonction de l'âge ; il est assuré par les lipides (40 à 50 %) et par les glucides (40 %). Il doit couvrir la dépense énergétique de repos, la thermorégulation et assurer le coût énergétique de la croissance et du métabolisme des nutriments (turnover des nutriments). En particulier l'apport énergétique doit être augmenté en cas d'augmentation de l'apport protéique. Compte tenu de la croissance rapide pendant la première année, l'exigence énergétique est importante et représente 25 % des ingestas énergétiques qui sont de 100kcal/Kg/J jusqu'à 1 an puis diminuent après la première année.

Les besoins en calcium, phosphore, magnésium et oligo-éléments sont maintenant bien connus en fonction de l'âge. Il en est de même pour les vitamines.

Ces besoins nutritionnels sont assurés essentiellement par le lait de femme ou par les préparations lactées et après l'âge d'un an par le lait de croissance. Le lait par sa richesse en protéines, lipides et minéraux sous un faible volume peut couvrir soit seul (jusqu'à six mois) soit en association avec d'autres nutriments les besoins nutritionnels quotidiens, assurer une croissance et un développement cérébral normaux, une minéralisation osseuse adéquate.

Le lait de femme

Le lait de femme (LF), de tous les laits de mammifères, a la teneur la plus élevée en lactose et la plus basse en protéines et en caséines. Tout à fait particulière est la présence de cellules en nombre important (macrophages, leucocytes) et immunoglobulines protégeant le nourrisson des infections bactériennes et virales en assurant ainsi sa spécificité.

Les connaissances concernant la composition du lait de femme se sont largement complétées au cours des dernières années [4]. Sur le plan nutritionnel, aux données déjà connues concernant les protéines et leur répartition, les lipides ou le lactose, les minéraux, sont venues s'ajouter celles intéressant de façon plus précise les acides gras essentiels, acide linoléique, acide alpha-linoléique mais aussi acide arachidonique et docosahexaenoïque avec la mise en évidence de leur rôle dans le développement cérébral, celui de la vision et du développement psychomoteur permettant ainsi de souligner le privilège des nouveau-nés et nourrissons allaités. La faible minéralisation du lait de femme et sa richesse en vitamines E, C, folates et B12 comme celle en oligoéléments, hormis le fer avec une biodisponibilité inégalée, renforcent l'importance de ce côté nutritionnel. Tous ces éléments sont en outre adaptés à l'immaturité digestive, enzymatique et surtout rénale des premiers mois de la vie. A ceci vient s'ajouter le rôle du lait de femme dans la prévention des infections intestinales et respiratoires ; en effet, sont présentes d'une part des cellules vivantes, monocytes, macrophages et lymphocytes ; d'autre part des immunoglobulines IgAs, lyzozyme, lactoferrine, nucléotides, cytokines et oligosaccharides (plus de quatre-vingts connus à ce jour) qui sont en concentration les troisièmes composants du lait de femme, c'est-à-dire 8 à 10g/litre. L'ensemble de ces éléments intervient de façon démontrée dans la prévention contre les agressions virales et bactériennes. En complément, mais ceci est plus discuté, l'allaitement maternel pourrait avoir un rôle de prévention contre certaines manifestations allergiques, intolérance aux protéines du lait de vache surtout, manifestations cutanées et respiratoires plus partiellement [4].

Dans le lait de femme recommandé à tous les nouveau-nés et nourrissons par l'OMS et les pédiatres, seuls manquent pour le nouveau-né à terme la vitamine D et à, moindre degré, la vitamine A et la vitamine K. Néanmoins, trois types de risque doivent être soulignés :

— le passage des virus, hépatite B ou sida, ce qui pose un difficile problème dans les pays en voie de développement,
— le passage des médicaments reçus par la mère,
— le passage des toxiques, tels que nicotine, alcool, drogues et dioxine.

Ceci ne correspond qu'à un nombre limité de situations, comme d'ailleurs les rares anomalies métaboliques du nouveau-né du type galactosémie congénitale ou déficit enzymatique du cycle de l'urée qui interdisent ce mode d'alimentation. Les déficits comme la Citrullinémie, l'Acidurie arginino-succinique et l'Argininémie ne sont pas concernées car la faible teneur en protéines et l'excellent équilibre des acides aminés du LF devraient pouvoir utiliser un certain apport de LF comme on le fait dans la phénylcétonurie.

Il faut rappeler les recommandations de l'OMS : les avantages multiples et complémentaires ne sont observés de façon complète que si l'allaitement maternel est exclusif et prolongé au moins de quatre mois. Ce choix est renforcé dans son intérêt, par son rôle dans le développement sensoriel et intellectuel [5-7] , dans la prévention de la mort subite du nourrisson mais aussi dans celui de prévention contre les risques ultérieurs d'obésité, pathologie en évolution exponentielle en France depuis vingt ans, de certains diabètes et des maladies cardiovasculaires chez l'adulte [5-7], dans la prévention des affections digestives et respiratoires dans les premiers mois de vie, dans la diminution du risque d'eczéma à court et à long terme.

En effet, les avantages à moyen et long terme du lait maternel sont multiples :

— Allergie et allaitement maternel : l'allaitement maternel n'exerce pas un effet protecteur absolu contre l'apparition de manifestations allergiques chez les enfants à risque (père ou mère ou fratrie allergique). Une méta-analyse montre qu'un allaitement au sein de trois mois réduit le risque d'asthme entre l'âge de deux et cinq ans ; une autre méta-analyse montre une diminution du risque de dermatite atopique chez l'enfant à risque. Mais aucun effet n'est observé en l'absence d'antécédents familiaux d'allergie. L'allaitement maternel doit être recommandé en première intention chez le nourrisson à risque, son rôle protecteur vis-à-vis des manifestations allergiques s'exerce sous réserve qu'il soit prolongé au moins quatre mois et, idéalement, six mois. [5]
— De nombreuses études ont suggéré le bénéfice pour le développement neurologique et psychomoteur de l'enfant (plus de dix-huit publications prospectives à ce jour [7]). Anderson [7] a montré dans une méta-analyse que le développement cognitif est meilleur dans le groupe allaité que dans le groupe recevant une préparation pour nourrisson ; des études récentes au Danemark et en Nouvelle-Zélande ont confirmé ces données. Vestergaard [8] a rapporté sur un groupe de 1 656 nouveau-nés un bénéfice clair

de l'allaitement sur la motricité et sur le début du langage. Horwood [9] a étudié à sept-huit ans les performances verbales et le développement intellectuel de deux cent-huit nouveau-nés de petit poids de naissance et trouve un bénéfice limité mais prolongé et significatif de l'allaitement maternel. Mais plus récemment, G. Der met en doute l'effet du lait maternel sur le développement intellectuel [10].

— Allaitement et obésité

Plusieurs publications et une méta-analyse montrent que l'allaitement a un rôle préventif de l'obésité chez l'enfant ; le mécanisme n'est pas connu et plusieurs hypothèses ont été soulevées [11].

— Allaitement et protection du diabète sucré : l'insuline bovine se trouve dans le lait de vache et les enfants recevant une préparation pour nourrissons ont un taux d'anticorps contre cette insuline plus élevée que chez l'enfant au sein ; celui-ci est peut être aussi protégé par sa mère du fait que les anticorps anti-insuline passent la barrière placentaire et se trouvent dans le lait maternel. Enfin, une immunisation contre certaines protéines du lait de vache pourrait aussi déclencher une réaction auto-immune contre les cellules B des ilots de Langerhans du fait d'une séro-activité croisée alors que chez l'enfant au sein, cette immunisation n'existe pas [11, 12].

— Allaitement et maladies cardiovasculaires [13, 14]

Les enfants au sein ont une pression artérielle moindre à l'âge adulte que chez les enfants ayant reçu une préparation pour nourrisson. Barker dans une étude rétrospective a publié que dans une population née entre 1917 et 1931 les enfants ayant été allaités font moins de complications vasculaires après l'âge de cinquante ans. Le rôle du cholestérol élevé dans le lait de femme (15mg/100ml), déficient dans les préparations pour nourrissons, jouerait un rôle dans le développement hépatique des enzymes de dégradation des lipides ou des récepteurs hépatocytaires au LDL-cholestérol [14]. A long terme en effet des études montrent un LDL-cholestérol plus bas chez les sujets ayant été allaités au sein.

— Santé chez la mère : Les suites de couche sont facilitées et les sécrétions hormonales provoquées par la mise au sein diminuent le risque d'infections du post-partum ; la perte de poids et la diminution de la masse graisseuse est plus rapide dans les six premiers mois du post-partum Il n'y a pas de risque de décalcification car la masse osseuse revient à la normale rapidement après le sevrage. Enfin, l'allaitement diminuerait le risque de cancer du sein et de l'ovaire [15].

— Il ne faut pas oublier les avantages psycho affectifs ; en effet l'allaitement est un corps à corps où agissent tendresse, sérénité et harmonie entre la mère et l'enfant. La maman apprend à être réceptive à son bébé et à ses émotions. Ainsi l'allaitement favorise l'harmonie de la relation mère-nourrisson et pourrait prévenir de la maltraitance.

La France est en retard sur les autres pays européens : si 60 % des enfants sortant de la maternité sont nourris au sein (enquête 2005) seulement 15 % seront allaités à six semaines de vie [16]. L'allaitement est maintenu à plus de quatre mois chez plus de 65 % des enfants en Suède, en Suisse, au Canada et au Royaume Uni.

Quelles sont les lignes d'action possibles pour améliorer la pratique de l'allaitement en France ?

L'entourage familial a un rôle essentiel dans le bon déroulement de l'allaitement en particulier les conseils à la mère sont importants car celle-ci demeure la responsable principale. L'information du père durant la préparation à l'accouchement à laquelle souvent il assiste est d'autant plus importante.

Le travail et la disponibilité maternels sont déterminants à l'adéquation de l'alimentation de son enfant. Les décrets pour favoriser l'allaitement sur le lieu de travail sont irréalistes et non appliqués ; de plus le salariat maternel pour augmenter le revenu du ménage est de plus en plus en vogue. Or beaucoup de métiers entravent la poursuite de l'allaitement après la reprise du travail ; certains emplois comportent des déplacements loin du lieu d'habitation ce qui contraint évidemment la femme à se séparer de son enfant.

Aussi le congé post natal devrait être prolongé au moins jusqu'à quatre mois et à six mois si la mère allaite complètement et en fait la demande. En Suède, le congé maternel est de cent quatre-vingts jours contre cent douze jours en France ; dans ce pays le pourcentage de mères qui allaitent est de 80 % à quatre mois post natal.

Le rôle des personnels de santé

En maternité l'obstétricien a rarement reçu une formation sur l'allaitement mais le rôle majeur est dévolu aux sages-femmes et aux puéricultrices avant l'accouchement et durant le séjour en maternité d'où l'importance de l'éducation de ces personnels de santé. Il s'agit d'une formation théorique et pratique qui doit s'adresser aussi aux pédiatres de maternité ; une formation continue serait souhaitable ; cet enseignement pourrait être valorisé par la présence de consultants en lactation (sages-femmes puéricultrices ou infirmières puéricultrices) qui auraient aussi la charge des consultations d'allaitement et aussi de la formation des professionnels de la santé comme au Canada et en Suisse. Pourrait aussi être créé un référent en allaitement pour motiver les équipes paramédicales et uniformiser le discours envers la maman ; une coopération avec le centre de Protection Maternelle et Infantile est nécessaire pour que l'aide à l'allaitement puisse se poursuivre. La durée de séjour en maternité ne joue aucune rôle dans l'arrêt de l'allaitement comme le démontrent les enquêtes en France mais aussi en Suède ou aux USA.

Il faut donc rester vigilant en maternité : pas de médicalisation à outrance de l'accouchement ; pas de publicité sur les formules artificielles ; pas de supplément sous forme d'eau sucrée ou de préparation pour nourrisson ; allaitement à la demande et pratique du maintien de l'enfant dans la chambre de la mère et non dans une pouponnière.

Mobilisation des pouvoirs publics

Les pouvoirs publics seraient chargés des campagnes d'information :

— Campagne d'information auprès du public dans les lycées au même titre que l'information sexuelle ; une visite des lactariums serait la bienvenue.
— Information des mères pendant la grossesse et dans le carnet de maternité en lui montrant les avantages pour l'enfant ainsi que l'économie réalisée compte tenu du coût des formules.
— Inviter les employeurs à respecter les décrets et dans la mesure du possible proposer un travail flexible.
— Soutien financier aux associations de soutien à l'allaitement.

En conclusion, nos deux messages essentiels pourraient être que médecins et paramédicaux doivent unir leurs efforts pour faciliter l'allaitement maternel par des informations et implications au niveau des maternités et des consultations prénatales, mais que de leur côté, les pouvoirs publics devraient adapter la législation actuelle sur les congés maternité pour les femmes qui désirent allaiter. Il existe en effet une discordance entre les deux mois post-nataux actuels d'arrêt de travail et les recommandations de l'OMS de six mois d'allaitement exclusif. Ces mesures paraissent essentielles pour que l'incidence de l'allaitement maternel en France, à peine de 15 % à six semaines post natales, rejoigne celle des pays du nord de l'Europe où plus de 80 % des nourrissons sont encore allaités de façon exclusive à six mois de vie.

L'alimentation non maternelle : les formules pour nourrisson

Elle comprend les formules pour nourrisson, les formules de suite et les laits dits de croissance après l'âge de un an, toutes à base de lait de vache. La composition des deux premières formules et leurs étiquettes ont fait l'objet de nombreuses recommandations au premier rang desquelles celles de la Société européenne de Gastroentérologie et de Nutrition (EPSGHAN) en 1977 puis en 2005, la société française de pédiatrie avec son comité de nutrition. Elle est régie par des directives européennes (1991, 1996 et 2006) par des normes mondiales (Codex alimentarius), des décrets en France en 1994, 1998 et 2008 et ont fait l'objet de recommandations de l'OMS (code d'éthique en 1990) dans leurs commercialisations et leurs étiquetages [17-20].

Ainsi dans toute l'Europe, la composition des formules pour nourrissons est similaire. Nous ne détaillerons pas la composition des formules car elle est publiée dans la littérature en particulier dans le *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (JPGN) [20]. Ces formules peuvent se substituer au lait de femme dès la naissance ; le lait de vache pauvre en fer, en acides gras essentiels et riche en protéines n'a pas sa place dans l'alimentation du nourrisson jusqu'à un an. Aucune de ces deux préparations lactées ne peut prétendre à une supériorité nutritionnelle sur le lait de femme. Le lait maternel est un mélange nutritif si complexe et trop différent des préparations pour nourrisson ou de suite pour qu'une des qualités présumées du lait de femme rapportées à un ingrédient qu'elle contient, puisse être attribuée à une préparation si celle-ci contient le même ingrédient. Il n'est pas judicieux de remplacer à partir de cinq à six mois le lait maternel ou une préparation adaptée aux nourrisson par du lait de vache ordinaire même si les mécanismes homéostatiques et physiologiques (maturation rénale et enzymatique) sont suffisamment développés à cet âge pour tolérer des concentrations de nutriments plus élevées. De plus les besoins nutritionnels ne sont pas tous pourvus par le lait de vache entier ou demi écrémé même si une alimentation diversifiée est mise en route et apporte une part significative des apports énergétiques. Les laits de suite sont enrichis en fer, en acides gras essentiels, en vitamine D et le rapport Ca/P (2/1) est plus adapté pour la croissance osseuse.

La teneur en protéines de ces formules a fait l'objet récemment de nombreuses recommandations. Il est certain que les préparations pour nourrisson étaient trop riches en protéines comparées au lait de femme ; actuellement la concentration protéique a été diminuée à 1,2, 1,3 g/100ml [17].

De même pour les laits de suite, des arguments pour abaisser le taux des protéines avec l'idée qu'un apport protéique élevé dans la petite enfance est corrélé avec une augmentation de l'indice de masse corporelle et du tissu adipeux et sur le fait que l'obésité est moindre chez l'enfant au sein que chez l'enfant au biberon. Mais rien actuellement ne démontre toutefois qu'il y a un avantage à réduire la teneur minimale des protéines de 2,25 à 1,8 g/100kcal et sa teneur maximale à 3 g/100kcal après l'âge de six mois. De même, il faut souligner le caractère illogique du remplacement de la caséine au taux du lait de femme comme protéine de référence ; à partir de cinq à six mois les voies métaboliques sont bien développées et toute adjonction en certains aminoacides est inutile.

L'adjonction d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans les formules pour nourrisson parait bénéfique (acide arachidonique et docosohexaénoique). Nous avons montré avec A. Lapillonne [21] dans une étude prospective et randomisée que chez des nourrissons jusqu'à six mois recevant lait de femme ou une formule pour nourrisson enrichie ou non enrichie en acide Arachidonique et acide Docosohexaénoique (DHA), le taux membranaire de ces deux acides gras polyinsaturés à longue chaîne chutait chez les nourrissons recevant une

formule normale. De même Makrides [22, 23] étudiant des cerveaux de nourrissons décédés de mort subite observe que la teneur en DHA des cellules cérébrales est abaissée chez les nourrissons recevant une formule pour nourrisson. De nombreuses études cliniques montrent l'innocuité d'un supplément en acides gras à longue chaîne mais la concentration en DHA ne doit pas dépasser 0,3 % des acides gras totaux. Elles montrent par ailleurs un effet bénéfique sur la vision, le développement sensoriel et psycho-moteur [24-26].

L'utilisation de probiotiques (lactobacillus ou bifidus) et prébiotiques (oligosaccharides de type FOS et GOS) diminue de façon significative l'incidence des diarrhées ; ces éléments agiraient en diminuant le pH des selles liés à une fermentation en glucides. Certains probiotiques pourraient aussi agir en facilitant l'expression des mucines intestinales permettant ainsi l'adhérence des bactéries entéropathogènes sur les cellules épithéliales intestinales [27-31].

La multiplicité des formules pour nourrissons ne se justifie pas en l'état actuel (lait anti-régurgitation lait de confort, lait contre les coliques lait améliorant le transit, la satiété, etc.). La preuve du bénéfice découlant de leur utilisation est particulièrement difficile à apporter en nutrition infantile compte tenu du cadre sans lequel de tels essais pourraient être réalisés (comité de nutrition de la SFP) [32]. Les professionnels de santé n'ont pas une opinion scientifiquement fondée sur la nature et l'importance des innovations proposées par les industriels. Ils devraient donc garder une certaine distance vis-à-vis des arguments de ceux-ci en faveur de ces laits. Les parents ne peuvent distinguer ce qui est bénéfique ou non pour leur enfant. Et les nombreuses sources d'information sur les formules proposées ne peuvent déterminer un choix.

La diversification alimentaire ne doit pas se produire avant quatre-cinq mois et mieux six mois en cas d'allaitement prolongé, mais pas après le septième mois. Les risques d'une diversification précoce sont source de défauts d'apport calcique, en acides gras essentiels et diminution de la ration énergétique et pourrait constituer un facteur déclenchant d'une sensibilisation aux protéines alimentaire (intolérance au gluten, allergie alimentaire médiée ou non par les IgE ...). Chez l'enfant au sein une diversification vers deux à trois mois pourrait contribuer à un arrêt de l'allaitement. La diversification doit être progressive en s'adaptant au goût de l'enfant en l'habituant à de nouvelles saveurs. L'introduction précoce des farines est à éviter, l'introduction des jus de fruits n'a aucune justification, les préparations pour nourrisson et laits de suite sont supplémentés en vitamine C. Il n'y a aucun intérêt et raison de restreindre l'apport de graisses alimentaires au cours de la première année de vie. La composition des aliments en pots pour nourrisson est régie par des règles européennes ; ces pots constituent une alternative parfaitement adaptée à la préparation des purées et compotes par les mamans [33].

Les préparations hypoallergéniques

Les préparations hypoallergéniques (c'est déjà une allégation), lait HA, ont subi une hydrolyse partielle de la caséine ou des protéines solubles du lait de vache jusqu'à des peptides qui ne devraient pas dépasser un poids moléculaire de 5 000. L'action parfois combinée de l'hydrolyse et du traitement thermique permet une réduction du caractère allergisant des protéines du lait de vache [34], mais la qualité de l'hydrolyse et la source protéique diffèrent d'une préparation commerciale à une autre ; aussi une conclusion clinique d'une préparation ne peut être étendue à une autre.

Les études cliniques, nombreuses à ce jour plaident en faveur d'un effet préventif chez les nourrissons nés d'une famille à risque allergique authentifié (parent du premier degré ou fratrie souffrant d'allergie documenté) lorsque certaines préparations HA sont données au moins quatre mois de façon exclusive. Il est à noter qu'il ne faut retenir que les préparations HA dont l'efficacité a été démontrée par des études cliniques prospectives [35, 36].

Il n'a jamais été montré que les préparations HA de suite contribuaient à prévenir l'allergie dans l'enfance. Cependant, la prescription d'une préparation HA chez les enfants nés dans une famille à risque (un ou deux parents allergiques, un frère ou une sœur allergique) est habituellement recommandée dès la naissance si l'allaitement n'est pas possible ou désiré [35].

Les préparations à base de soja

Les formules disponibles sur le marché français ne contiennent pas de dérivés lactés et de lactose. La protéine de soja est un isolat supplémenté en L méthionine et L carnitine. L'apport protéique selon les formules 1,8 à 2 g de protéines pour 100 ml [37].

Jusqu'en 1980 ces formues à base de soja du fait de quantités importantes de phytates (1 à 2 %), entraînaient une absorption du calcium faible. Avec les formules actuelles, le contenu en phytates est diminué, l'absorption du calcium est améliorée mais ces formules contiennent des quantités importantes de phosphore entravant l'absorption du calcium sous forme de phosphates de calcium. Les études en absorptiométrie démontrent à l'évidence que les nourrissons nourris exclusivement avec ces formules de soja avaient une diminution du contenu calcique osseux. La présence de phytates entrave l'absorption du fer et du zinc bien que ces formules soient enrichies en ces deux oligo-éléments. Enfin les phytates entravent le métabolisme de l'iode.

Il existe des quantités quoique faible de phyto-oestrogènes sous forme isoflavones ; ces isoflavones interactent avec les récepteurs oestrogéniques et les enzymes du métabolisme des oestrogènes. Aussi elles peuvent affecter par leur concentration élevée dans les formules de soja le développement et les fonctions neuro-endocrines ; par exemple elles entraînent une infertilité chez la

brebis. Enfin elles peuvent augmenter la sécrétion de la protéine porteuse de la thyroxine (thyroid-binding-protein) [37].

De nombreuses études cliniques ont montré que chez l'enfant à terme et nourri par un lait de soja (actuellement 25 % des enfants américains) la croissance était similaire à celle obtenue avec un lait pour nourrisson ; de même l'albuminémie témoin d'apport protéique adéquat est identique mais la minéralisation osseuse est moindre [37].

Les indications potentielles des formules de soja sont représentées par la réalimentation des diarrhées aigues ; les maladies enzymatiques du métabolisme du lactose et peut être dans le traitement des coliques du nourrisson à titre temporaire. Les formules de soja n'ont aucun intérêt dans la prévention de l'allergie car les protéines de soja sont aussi antigéniques que les protéines du lait de vache ; plusieurs publications rapportent la survenue d'entéropathies avec atrophie villositaire similaires à celles rapportées lors des allergies aux protéines bovines [37].

En résumé, il n'y a aucune indication des formules de soja dans l'alimentation du nourrisson normal ou atopique. Il est préférable d'utiliser dans certaines circonstances pathologiques telles que galactosémie, intolérance au lactose ou aux protéines au lait de vache, des formules comportant des hydrolysats poussés de protéines sans lactose.

Les laits d'autres espèces animales (chèvre, brebis, ânesse ...) ne remplissent pas les besoins nutritionnels du nourrisson et sont à déconseiller

Les Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— **L'Académie souligne la supériorité du lait maternel sur le lait de vache ou les formules pour nourrisson obtenus à partir du lait de vache pour l'alimentation du nouveau né et du petit nourrisson.**

En effet, l'allaitement au sein favorise une meilleure maturation sensorielle, diminue le risque de survenue d'eczéma, des infections intestinales et respiratoires, de la mort subite chez le nourrisson, de l'obésité et du diabète de type 1 chez l'enfant et à l'âge adulte des maladies cardiovasculaires.

- **L'Académie suggère** aux pouvoirs publics une politique plus active d'incitation à l'allaitement maternel depuis l'école et pendant lagrossesse.
- **Elle souhaite que** le congé maternité post natal soit allongé au moins jusqu'à quatre mois chez les mères qui allaitent exclusivement.
- **Elle rappelle** qu'au cours de l'allaitement, il est nécessaire de s'abstenir de fumer, de ne pas consommer de l'alcool ni drogue et de limiter la prise de médicaments à l'indispensable et uniquement prescrit par un médecin.

— **En cas de refus ou de contre indication à l'allaitement, les préparations pour nourrisson et laits de suite sont indiqués jusqu'à l'âge de un an.**

- **L'Académie préconise** un enrichissement de ces formules en acides gras polyinsaturés à longue chaîne et en probiotiques.
- **Elle précise que,** par sa richesse en protéines, sa carence en fer et en acides gras essentiels, le lait de vache (UHT) entier ou demi-écrémé n'a pas sa place dans l'alimentation du nourrisson avant l'âge d'un an.
- **Elle constate** une prolifération des formules (lait antirégurgitation, lait anticolique lait de confort etc.) en France qui n'existe pas dans les pays voisins ou en Amérique du Nord. Cette multiplicité ne se justifie pas scientifiquement.

— **L'âge de la diversification alimentaire doit se situer après l'âge de cinq mois et avant sept mois**

L'Académie fait remarquer l'intérêt des petits pots pour nourrisson dont la composition régie par une directive européenne est parfaitement adaptée à la diversification alimentaire.

— **Les préparations hypoallergéniques (lait HA) sont recommandées chez les enfants nés de famille à risque (un ou deux parents allergiques)**

- **Toutefois, l'Académie observe que,** si leur action est certaine sur les affections telles que l'eczéma, l'effet de prévention sur les allergies respiratoires ou sur l'apparition d'une allergie dans l'enfance reste discuté.
- **Elle met en garde :** la source protéique ou la qualité de l'hydrolyse diffère selon les préparations et une préparation peut ne pas avoir les mêmes effets qu'une autre d'une marque concurrente.
- **Elle rappelle que** les formules de soja par leur contenu en phytates et en phyto-oestrogènes n'ont aucun avantage nutritionnel sur les formules pour nourrisson, ni d'effet protecteur vis-à-vis de l'allergie aux protéines du lait de vache ou l'infection.

— **Après l'âge de un an,**

- **l'Académie précise que** les laits de croissance préconisés à cet âge ne sont pas régis par une directive européenne ;
- **elle recommande** que ces préparations enrichies en fer, en vitamine D et en acides gras essentiels devraient être administrées en priorité chez le nourrisson, la quantité optimale ne devant pas dépasser 500 ml.
- **Elle déconseille fortement** le grignotage et les boissons sucrés.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ghisolfi J., Ricour C., Putet G., Goulet O. — Apports nutritionnels conseillés en France chez le nourrisson et l'enfant In : Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O. Traité de nutrition Pédiatrique. 1rt ed Paris, Maloine, 1993 : 361-371.

[2] Beaufrere B., Briend A., Ghisolfi J., Goulet O., Putet G., Rieu D. et *al.* — Nourrissons, enfants et adolescents. In : AFSSA, CNERNA-CNRS. Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3ed Tec et Doc ed — Londres-Paris — New York, 2001, 255-291.

[3] Fomon S.J. — Requirements and recommended dietary intakes of protein during infancy. *Pediatr. Res.*, 1991, *30*, 391-5.

[4] Sallé B.L. — Le lait de femme. In : Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O. Traité de nutrition Pédiatrique. 1rt ed Paris, Maloine, 1993, 373-400.

[5] Turck D. — Allaitement maternel Epidémiologie et impact sur la santé publique Journées nationales de Pédiatrie. *Progrès en pédiatrie*, 2004, p. 103-117.

[6] Turck D. — Bénéfice santé psychoaffectifs et économiques de l'allaitement maternel. *Médecine et enfance*, 2006, p. 493-96.

[7] Anderson J.W., Johnstone B.M., Remley D.T. — Breast feeding and cognitive development a meta analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, *70*, 525-35.

[8] Vestergaard M. — Duration of breast feeding and developmental milestone during the latter half in infancy. *Acta. paed.*, 1999, *88*, 1927.

[9] Horwood L.J. — Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Arch. Dis. Child Foetal Neonatal*, 2001, *84*, 23-27.

[10] Der G., Batty G., Deary J. — Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study sibling pairs analysis and metaanalysis. *BMJ*, 2006, *333*, 945-951.

[11] Young T.K., Martens P.J., Taback S.P., Sellers E.A. et al — Type 2 diabetes mellitus in children Prenatal and early infancy risks factors among native Canadians. *Arch. Pediatr. Adolescent Med.*, 2002, *156*, 651-5.

[12] Gerstein H.C. — Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes care*, 1994, *17*, 13-19.

[13] Owen C.G., Whincup P.H., Gilg J.A., Cook D.G. — Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life : systematic review and meta analysis. *BMJ*, 2003, *327*, 1189-95.

[14] Owen C.G., Whincup P.H., Odokik K., Gilg J.A., Cook D.G. — Infant feeding and blood cholesterol ; study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics*, 2002, *110*, 597-608.

[15] Prentice A.M., Whitehead R.G., Roberts S.B., Paul A.A., Watkinson M., Prentice A. et *al.* — Dietary supplementation of gambian nursing mothers and lactational performance. *Lancet*, 1980, ii: 886-888.

[16] Turberg-Romain C., Lelièvre B., Le Heuzey M.F. — Conduite alimentaire des nourrisson et jeunes enfants âgés de 1 à 36 mois en France. *Arch. Pediatr.*, 2007, *14*, 1250-58.

[17] Rey J. Agget P. and Koletzko — Thirty years of the ESPGHAN committee on nutrition. *J. Ped. Gastr. Nutr.*, 2004, *39*, 474-79.

[18] Les aliments diététiques et de régime dans l'enfance. Journal officiel de la République Française 1976 — 5519-24.

[19] Dispositions relatives aux aliments diététiques. Journal Officiel de la République Française 1978 : 4070-2.

[20] Global standard for the composition of infant formulae. Recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J. Paed. Gastr. Nutr.*, 2005.

[21] Lapillonne A. et coll. — Erythrocyte FA composition in term infant fed human milk or a formula enriched with a low EPA fish oil for 4 month. *Eur. J. of Pediatr.*, 2000, *159*: 49-53.

[22] Makrides et coll. — Fatty acid composition of brain and retina in breast or formula fed infants. *Am. J. clin. Nutr.*, 1994, *60*: 189-194.

[23] Makrides et coll. — Effect of DHA acid on brain composition and neural function Lipids ; 1996, suppl. S177.

[24] Uauy R., Hoffman D.R., Mena P., Llanos A., Birch E.E. — Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment results of randomized controlled trials. *J. Pediatr.*, 2003, *143*, S 17-S25.

[25] Lappillonne A., Clarke S.D., Heird W.C. — Plausible mechanism for effects of long-chain poly-unsaturated fatty acids on growth. *J. Pediatr.* 2003, *143*, S9-S16.

[26] Makrides M., Gibson R.A., Udell T., Ried K. and the International LCPUFA investigators — Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, *81*, 1094-1101.

[27] Gibson G.R., Roberfroid M.B. — Dietary modulation of the human colonic microflora: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 1995, *125*, 1401-12.

[28] Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. — A mixture of pediatric oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child*, 2006, *91*, 814-9.

[29] Salminen S. — Human studies on probiotic : aspects of scientific documentation. *Scand. J. Nutr.*, 2001, *45*, 8-12.

[30] Taylor A.L., Dunstan A., Prescott S.L. — Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increased the risk of allergen sensitization in high-risk children : a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, *119*, 184-91.

[31] Huet F., Lachambre E. et coll. — Evaluation d'une préparation pour nourrissons à teneur réduite en protéines et enrichie en probiotiques en relais de l'allaitement maternel. *Arch. Pediatr.*, 2006, *13*, 1309-1315.

[32] Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie Préparations pour nourrissons et préparations de suite : pour une commercialisation et une communication basées sur les preuves. *Arch. Pediatr.* 2007, *14*, 319-21.

[33] Turck D. — Après le lait quoi comment pourquoi ? *Arch. Fr. Pediatr.*, 2006, supplément consacré aux journées de pédiatrie 2006.

[34] Osborn D.A., Sinn J. — Formula containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006, *4*, CD003741.

[35] Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie — Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Arch. Fran. Pediatr.*, 2008, 431-442.

[36] Greer F., Scott H. et coll. — Effects of early nutrition interventions on the development of atopic disease in infants and children. *Pediatrics*, 2008, *121*, 183-189.

[37] Soy protein infant fomulae and folow up on formulae Commentary by the EPSGHAN committe on nutrition. *J. Ped. G. Nut.*, 2006, *42*, 352-361.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 février 2009, a adopté le texte de ce rapport moins une abstention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 447-454, séance du 17 février 2009

COMMUNIQUÉ

*Au nom de la Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu Hospitalo-universitaire) **

Recommandations de l'Académie nationale de médecine sur l'évolution des CHU

MOTS-CLÉS : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE. ENSEIGNEMENT MÉDICAL. RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE. FORMATION CLINIQUE PRATIQUE. FORMATION CONTINUE. ÉVALUATION DE LA RECHERCHE PAR DES PAIRS. ADMINISTRATION SANTÉ PUBLIQUE. SERVICE PUBLIC SANTÉ.

Daniel LOISANCE **, Patrice QUENEAU **, René MORNEX **

L'Académie nationale de médecine se préoccupe depuis plusieurs années de l'avenir des CHU. Elle a créé la Commission XV, spécifiquement chargée de ce problème et par l'intermédiaire de cette instance a formulé des avis sur plusieurs thèmes importants [1-6]. Depuis juin 2008, elle a repris le dossier dans sa globalité. Sa réflexion conduit aux recommandations suivantes :

L'Académie nationale de médecine souhaite que soit réaffirmé **l'esprit des Ordonnances de 1958** qui définissent les Centres Hospitalo-Universitaires comme des entités créés par **convention** entre les EPS (Établissements Publics de Soins) régionaux responsables des soins et des EPCST (Établissements Publics à Caractère Scientifique Professionnel et Techniques) d'un fait de leur composante médicale, chargés d'enseignement et de recherche. Il convient que le partage des responsabilités et les interactions se fassent dans l'harmonie consensuelle. Pour cela, l'Académie souhaite une clarification sémantique. Depuis la loi de 1991, les EPS régionaux susceptibles de signer convention avec les Universités sont qualifiés de CHU. Il est proposé qu'ils soient désormais appelés **Centre Hospitalier Régional d'Enseignement et d'Innovation** (1)

---

* ***Membres titulaires*** : MM. AMBROISE-THOMAS, COUTURIER, CREMER, CRÉPIN (Membre invité), GIROUD, HILLEMAND, HOLLENDER, LARCAN, LASFARGUES, LOISANCE (Président), MALVY, MILHAUD, MORNEX, PAOLAGGI, QUENEAU (Secrétaire). ***Membres correspondants*** : M^mes^ GRAPIN-DAGORNO, MOREL, MM. BERCHE, BONTOUX, CHARPENTIER, CORDIER, DESNUELLE, FUENTES, HAAS, KENESI, MALAFOSSE, POITOUT, TRAN BA HUY, VALLANCIEN, VALLAT.

** Membre de l'Académie de médecine

(1) *Dans la suite des présentes recommandations, l'Académie nationale de médecine s'exprime avec la terminologie actuelle.*

Pour assurer la coordination d'autant plus nécessaire que les champs de compétence s'élargissent et s'intriquent un comite de coordination auprès du Premier Ministre devrait être recrée associant de manière équilibrée les représentations hospitalières et universitaires (notamment à travers les UFR de Médecine).

L'originalité du CHU tient à sa triple mission de soins d'enseignement et de recherche. Elle doit être préservée. Il convient de préciser statutairement que cette triple mission est confiée à une équipe de spécialité médicale et doit permettre une action prioritaire dans un temps donné. Chaque membre de l'équipe est préparé à chacune de ces activités. Autant le principe doit être rigoureux, autant son exécution doit être souple. Ceci doit être confirmé dans toutes les spécialités, y compris en médecine générale ou en médecine d'urgence. Ce sont les missions de **service public** des CHU.

Les structures publiques ou privées autres que les CHU qui souhaitent s'engager à côté de leur activité de soins et leur mission de service public dans une dynamique universitaire associant enseignement et recherche doivent obtenir de l'UFR un label officiel, autorisant contractuellement l'accueil des étudiants et l'attribution de fonds de recherche publique, l'étudiant restant sous l'autorité de l'UFR. Tout doit reposer sur le contrat d'objectifs et de moyens, et sur l'évaluation à posteriori.

Les soins

La mission de soins du CHU, socle de l'organisation hospitalière à l'échelon territorial, doit être clairement précisée, comme celle des autres structures de prise en charge des patients, extérieurs à l'hôpital, dans les hôpitaux publics, les hôpitaux privés, dans les structures de diagnostic et de soins comme dans celles à vocation plus sociale.

— Le CHU joue un **rôle essentiel dans la définition de la politique régionale de santé mise en œuvre par les ARS** (Agences Régionales de Santé), compte tenu de la mission qu'il assure dans l'enseignement et la recherche. Le CHU doit également avoir un rôle central dans la complémentarité des structures publiques et privées et la planification hiérarchique des divers établissements de santé dans la région.

— Le CHU doit être la **structure de recours, de référence et d'innovation**. Le CHU, par son plateau technique, sera centré sur les malades les plus lourds et dont l'état requiert une mobilisation de moyens techniques et humains importants en rapport avec les besoins du bassin de population.

— Le CHU doit aussi conserver une activité de **soins de proximité** pour assurer l'une de ses vocations fondamentales : la formation des futurs médecins praticiens et des professions médicales, qui ont besoin pour cela d'être confrontés à toutes les pathologies.

L'enseignement

La formation initiale des médecins et leur formation continue sont l'une des priorités des structures hospitalo-universitaires. Le CHU doit avoir un rôle central dans l'évaluation des besoins régionaux d'enseignement et de formation pour ensemble des spécialités. Il doit pouvoir avec les structures compétentes (Conseil de l'Ordre, ARS...) contribuer à fixer le numerus clausus établi en accord avec les perspectives de besoins et de fonctionnement des activités de soins.

Il faut donc :

— Favoriser les périodes hospitalières critiques, durant lesquels le trio fondamental : malades-enseignants-étudiants est réuni pour assurer une véritable formation et améliorer la base de la réflexion médicale des plus jeunes. Le compagnonnage est en médecine une forme incomparable de transmission du savoir et de l'acquisition des comportements en particulier pour la séméiologie, l'examen clinique et la thérapeutique.
— Valoriser les chefs de clinique dans leur responsabilité d'enseignant. Cette mission pédagogique doit être évaluée et prise en compte dans la promotion hospitalo-universitaire et l'accès aux fonctions médicales dans tous les établissements de soins.
— Organiser avec tous les partenaires indispensables la formation des médecins généralistes, en s'appuyant sur les Maisons Médicales et les autres organisations privées. Tout doit se faire sous la responsabilité des UFR de Médecine.
— Encourager l'implication des CHU dans le développement des structures de formation continue.
— Renforcer l'évaluation des pratiques professionnelles y compris celle de leur propre personnel et les doter de moyens modernes de diffusion de l'information.
— Rendre compatibles les moyens informatiques hospitaliers et universitaires.

La recherche

La valeur formatrice de la recherche pour tous les étudiants en médecine doit être affirmée. La recherche n'a pas pour seul but la production d'articles ou de brevets. Elle permet surtout de former les esprits à une démarche intellectuelle rigoureuse. Elle accentue l'attractivité des CHU pour les malades.

La recherche clinique a des contraintes particulières car elle est indissociable à la fois d'une action de soins et d'une liaison étroite avec la recherche fondamentale.

— Préparer les étudiants en médecine à la recherche expérimentale et clinique (la formation à la recherche, la formation par la recherche) assez tôt

de leur cursus. La formation par l'école INSERM et les Masters peut être développée avec intérêt. La dimension « recherche en économie » doit être stimulée.

— Faciliter les collaborations entre les services cliniques de différents CHU entre eux et avec les **structures de recherche labellisées**. Ceci devrait multiplier les échanges et les programmes de recherche conjoints et accélérer les transferts des résultats de la recherche fondamentale et de la recherche clinique vers l'activité de soins. De telles relations faciliteraient le détachement de médecins hospitalo-universitaires dans des structures de recherche labellisées, sur des contrats simples ainsi que le détachement de chercheurs fondamentalistes dans les services cliniques. Créer les fonctions de praticien hospitalier praticien de recherche permettrait de valoriser la recherche clinique appliquée.

— Simplifier la gestion des PHRC (Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique) et des STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses), très vite devenue trop lourde et complexe. Rendre les CIC (Centres d'Investigation Clinique) responsables de leur gestion (recrutement et prise en charge d'ARC (Attaché de Recherche Clinique), de TEC (Technicien de Recherche clinique). Ceci dynamiserait aussi la recherche clinique traditionnelle et l'évaluation des nouvelles procédures. **L'évaluation des résultats** constitue un principe fondamental.

— Stimuler et encourager le financement de la recherche médicale par des fonds privés, industriels ou caritatifs, ce qui nécessite de séparer les investissements dans les structures et le fonctionnement.

— Organiser la recherche à **l'échelon inter-régional**, à l'image de ce qui est proposé pour l'activité de soins. Les dispositifs sont en place grâce aux Directions Inter-Régionales de la Recherche. Un profit doit être tiré par les CHU des compétences originales et spécifiques d'une inter-région donnée dans les domaines industriels. Ces Directions sont les mieux placées pour le lancement de programmes de **recherche trans-disciplinaire**. L'évaluation périodique permettra les corrections et évitera les éventuelles dérives.

— Comprendre que l'activité de recherche est un **moteur de croissance indiscutable**. Il convient donc de former et de recruter dans les nouveaux métiers qu'offre la recherche clinique (TEC, ARC, statisticiens...). Il convient également de stimuler l'organisation de la propriété intellectuelle. L'aide aux transferts industriels pourrait être apportée par des structures type incubateur, avec des moyens facilement mobilisables sur des micro-projets. Ces petites sociétés industrielles doivent être réactives et souples, habilitées à souscrire facilement des contrats avec les investisseurs privés, selon les règles du droit privé. La création **d'instituts de recherche intégrée pluridisciplinaire**, réunissant les activités cliniques, la recherche fondamentale et la recherche technologique doit être encouragée par la simplification des procédures administratives. Ceci permettant de marier de

façon contractuelle des structures privées de tout type, des associations caritatives et le service public.

— Renforcer les outils de **l'évaluation des performances** en recherche (SIGAPS pour Système d'Interrogation, de Gestion, d'Analyse des Publications Scientifiques, brevets....), puisque plus de liberté et de confiance doivent être données aux CHU impliqués dans des activités de recherche, sous réserve d'une évaluation et d'un contrôle.
L'Académie Nationale de médecine a déjà insisté sur ces modifications indispensables dans le rôle et l'environnement de la recherche en milieu hospitalier.

La gouvernance des CHU

La gouvernance doit être adaptée aux missions particulières des CHU. La nouvelle loi HPST prévoit que le Président de la CME soit associé à la gestion de l'hôpital au sein du Directoire : il en est statutairement le vice président. Il est essentiel que **le Doyen de l'UFR soit présent dans le Directoire** : c'est la seule garantie que les missions de l'UFR soient rigoureusement prises en compte par la composante administrative hospitalière du CHU. La gouvernance et l'exécutif (le Directoire) doivent être assurés par un trio de droit comportant le Directeur, le Président de la CME (Comité Médical d'Etablissement), le Doyen de l'UFR, agissant par délégation du président de l'Université au sein du CHU.

Le Service hospitalier de CHU doit rester le module de base de l'organisation médicale. Cette structure de taille humaine, est la seule qui soit bien identifiable par les usagers et les étudiants en médecine. Elle est la seule structure qui mette réellement le malade au centre du système. Le chef de service doit retrouver une autorité sur l'ensemble des personnels médicaux et non médicaux, y compris les étudiants. L'évaluation périodique de ce Chef de Service par ses pairs permet de corriger les éventuels manquements. L'organisation en Pôles ne doit pas remettre en cause l'entité Service.

L'organisation en Pôles doit répondre avant tout à une logique médicale et universitaire et doit tenir compte de l'environnement (taille de l'hôpital, localisation géographique des divers services composant le Pôle ...). L'organisation en Pôles n'a de sens que si un minimum de responsabilité est délégué au Responsable de Pôle. Sa fonction ne peut se limiter à la gestion des problèmes administratifs mineurs mais il doit contribuer à l'élaboration et la mise en œuvre du projet médical. Sa responsabilité doit s'étendre à la gestion des personnels et des budgets, sur une base contractuelle. L'évaluation doit devenir la seule règle d'appréciation de l'intérêt et de l'efficacité de cette organisation.

Les médecins HU et la gouvernance. Les responsables de service et les responsables de Pôles doivent recevoir une formation aux règles administra-

tives. Le médecin qui le souhaite doit pouvoir évoluer vers des activités administratives plus importantes. Il convient alors de prévoir une phase de formation spécifique. Il convient de ne pas multiplier à l'excès les différentes instances administratives, et notamment les comités transversaux. Leur réorganisation doit être conduite sans délais, par les CME.

Les statuts

Le statut des diverses catégories de médecins hospitaliers doit être précisé et reposer sur le contrat (objectifs de la mission, durée, modalités pratiques de l'exercice, rémunération, modalités de l'évaluation ...) et son corollaire l'évaluation et les conditions de nomination.

— Le statut de bi-appartenant temps plein (PU-PH, MCU-PH) doit être maintenu : il représente pour tous les médecins hospitaliers une motivation. L'accès à ce statut doit être d'une rigueur extrême, prenant en compte tout à la fois l'activité de soins mais aussi l'activité d'enseignement et de recherche. La dimension recherche clinique ne doit pas être négligée. L'évaluation quadriennale des PU PH, prévue dans le statut, doit être effective.

— Le **PH de CHU** (temps plein ou temps partiel) doit être incité et intéressé à une responsabilité d'enseignement et de recherche grâce à des contrats spécifiques et précis passés avec la Faculté. La qualification des PH doit être précisée. L'évaluation périodique des performances doit être rendue statutaire.

— L'introduction à l'Hôpital de **médecins libéraux**, sur des contrats de droit privé, constitue une bonne façon de rapprocher la ville de l'hôpital. Ces recrutements ne peuvent intervenir qu'à l'initiative du responsable du Service, avec l'aval du responsable de Pôle. La logique financière ne peut être exclue dans l'évaluation de l'intérêt pour le Service de tels recrutements.

— **La mobilité des médecins** devrait être encouragée. Cette mobilité est facteur d'ouverture d'esprit. Des aménagements à tous les stades du cursus doivent être prévus. Cette mobilité peut s'exercer dans les structures de soins et de recherche privées, mais aussi à l'étranger. Les passerelles avec le privé, avec les structures de recherche publique ou privée doivent être aménagées. Faciliter l'exercice au droit existant à l'année sabbatique est souhaitable.

— Améliorer **l'attractivité des carrières hospitalo-universitaires** est en réalité le centre du problème. Les deux éléments importants de cette attractivité, l'intérêt professionnel et l'intérêt financier doivent être pris en compte. Le premier peut être augmenté par les propositions faites précédemment, la meilleure organisation facilitant le développement de la

réflexion commune et de l'activité intellectuelle. Quant au second, l'idée d'ajouter aux émoluments hospitaliers, en fonction du statut, une part variable calculée sur l'activité, va dans le bon sens. Cependant le système doit rester souple, compréhensible et transparent. **La pratique libérale à l'hôpital public doit être maintenue** dans le cadre réglementaire existant car elle a fait ses preuves pour contribuer à l'attractivité des carrières hospitalières et à la diversité des recrutements de patients, doit être maintenue dans le cadre réglementaire existant.

— La prise en compte de l'activité hospitalière dans le calcul de la retraite doit être confirmée par la Loi et sa mise en place accélérée.

Ces recommandations de l'Académie nationale de médecine ont pris en compte les déclarations récentes sur le sujet des grands responsables politiques (8-10).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ambroise-Thomas P., Loisance D. — Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour l'avenir des Centres Hospitalo-Universitaires, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2003, *187*, nº 6, 1163-1168.

[2] Ambroise-Thomas P., Loisance D. — Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour la formation clinique initiale des étudiants en médecine, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, *189*, nº 7, 1561-1564.

[3] Ambroise-Thomas P., Aurengo A. — Organisation des études de Médecine, Pharmacie, Odontologie et Maïeutique dans le cadre du système européen LMD (Licence — Master — Doctorat), *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, *190*, nº 1, 227-231.

[4] Loisance D., Couturier D., Queneau P. — Communiqué de l'Académie nationale de médecine sur la mise en œuvre de la nouvelle gouvernance hospitalière, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, *190*, nº 8, 1827-1828.

[5] Loisance D., Charpentier B. — Réflexions sur la recherche clinique en France et recommandations de l'Académie nationale de médecine, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, nº 4, 795-803.

[6] Loisance D. — Contributions de l'Académie nationale de médecine à la réflexion sur la réforme de l'hôpital, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, *192*, sous presse.

[7] Hollender L. — La désaffection pour les carrières hospitalo-universitaires. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, *184*, nº 8, 1749-1753.

[8] Discours de Monsieur le Président de la République sur le thème de la politique de santé et de la réforme du système de soins. Bletterans, le 18 septembre 2008.

[9] Lettre de Mission de Monsieur le Président de la République au Professeur Jacques Marescaux, le 24 novembre 2008.

[10] Discours de madame Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la santé de la jeunesse, des sports et de la vie associative aux XI^e^ Assises Hospitalo-universitaires. Lille, le 12 décembre 2008.

***

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2009, a adopté le texte de ce communiqué moins trois abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 455-471, séance du 3 février 2009

INFORMATION

Prévention de la dépendance : le défi de la longévité

MOTS CLÉS : LONGÉVITÉ. PERSONNE AGÉE FRAGILE. FACTEURS ÂGE

Preventing dependency : the longevity challenge,

KEY-WORDS (Index medicus) : LONGEVITY. FRAIL ELDERLY. AGE FACTORS

Françoise FORETTE *

RÉSUMÉ

La longévité est un privilège des nations développées à la condition que la population âgée soit active et en bonne santé. L'Etude HID nous a appris que 7 % seulement de la population de plus de 60 ans était en perte d'autonomie en raison d'une maladie invalidante. Ce pourcentage augmente avec l'âge mais ne devient important que dans les âges élevés (moins de 20 % de 80 à 89 ans, 42 % à 90 ans et plus). L'augmentation des personnes de plus de 80 ans qui vont tripler entre 2000 et 2050 est à cet égard un risque. Le grand enjeu est donc de promouvoir une prévention efficace. Trois outils sont à considérer : la prévention des maladies dites liées à l'âge par le style de vie et l'éradication de tous les facteurs de risque modifiables est capitale car les travaux de ces vingt dernières années ont prouvé son efficacité. Cette prévention doit débuter au plus tôt dans la vie mais elle reste efficace chez les personnes très âgées. L'étude HYVET vient de démonter que le traitement de l'hypertension artérielle des sujets de plus de 80 ans permettait de réduire significativement la mortalité totale, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et les complications cardiaques.Le deuxième outil est la promotion de la pratique des bonnes pratiques cliniques et de la médecine fondée sur les preuves qui n'est pas toujours respectée chez les personnes très âgées. Le troisième outil est la détection et la prise en charge du syndrome de fragilité qui prédispose à l'entrée dans la dépendance. Il faut ajouter à ces approches médicales la promotion de la poursuite de l'activité, en particulier professionnelle, chez les personnes âgées en bonne santé. De nombreux travaux démontrent que l'activité intellectuelle exigeante souvent demandée par l'activité professionnelle, permet de réduire la détérioration des fonctions cognitives, première cause de dépendance parmi les maladies liées à l'âge. Il est démontré que grâce à l'ensemble de ces pratiques la réduction des taux de dépendance observée en dix ans était plus importante que la réduction attendue en fonction de l'état de santé antérieur de la population.

* Fondation nationale de gérontologie (ILC — France), Hôpital Broca, 49, rue Mirabeau, 75016 Paris francoise.forette@brc.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Françoise FORETTE, même adresse.
Article reçu le 21 janvier 2009, accepté le 2 février 2009

SUMMARY

Longevity can only be considered a privilege if the majority of the elderly population is active and in good health. In contrast to certain statistical interpretations, the HID study gives cause for optimism. It showed that only 7 % of subjects aged 60 years and over suffer from dependency and, therefore, that 93 % of the population remains independent. Of course, the rate of dependency increases with age, particularly in women and after 90 years of age. Dependency is mostly due to age-related diseases. The second cause is " frailty " and the third is inactivity, or more generally, lifestyle. All age-related diseases have modifiable risk factors and are thus accessible to prevention. Prevention must be started as soon as possible. It has been demonstrated that a mother's educational level influences her children's health in adulthood. It is never too late. The Hyvet study recently showed that the treatment of hypertension after 80 years of age is still able to significantly reduce the risk of death, stroke, heart failure and other cardiovascular complications. Inadequate disease management may also lead to avoidable dependency. This is the case of congestive heart failure and osteoporosis, which are not always treated in very old patients according to evidence-based principles. Another means of prevention is the detection and management of the frailty syndrome, which carries a measurable risk of loss of independence. In addition to these medical approaches, occupational activity involving strong cognitive stimulation has been shown to postpone the onset of cognitive impairment.

Le défi de la longévité

L'accroissement de la longévité est un privilège des nations occidentales à la condition que la majorité de la population âgée soit active et en bonne santé. Contrairement à certaines interprétations des statistiques, les chiffres de l'étude Handicap, Incapacité, Dépendance (HID] inclinent plutôt à l'optimisme. Ils montrent qu'à peine 7 % des plus de 60 ans souffrent d'un certain degré de dépendance. Plus de 93 % de la population restent donc autonomes [1].

Bien évidemment, la dépendance augmente avec l'âge, mais elle est peu fréquente entre 60 et 69 ans (2,06 %). L'augmentation de la dépendance concerne plus souvent les femmes, et particulièrement les plus de 90 ans. Mais, même à cet âge avancé, moins de la moitié de la population totale est dépendante et 70 % des hommes des plus de 90 ans restent autonomes.

Ces pourcentages favorables ne doivent cacher les chiffres absolus : 7 % de la population de plus de 60 représentent plus d'un million de personnes dont la dépendance nécessite une assistance et engendre un coût important pour la collectivité. La pyramide des âges de la population française évolue vers une augmentation de la proportion des plus de 80 ans qui va tripler entre les années 2 000 et les années 2 050, passant de 3,7 % de la population (2 180 000) à 10,4 % (6 344 000).Il y a donc bien un risque d'accroissement du nombre de personnes dépendantes.

Le vieillissement est habituellement caractérisé par une diminution de certaines fonctions et l'augmentation de fréquence de maladies invalidantes. Mais ce processus est très hétérogène et il est possible de l'influencer. Deux types de facteurs sont

impliqués dans l'hétérogénéité : des facteurs génétiques innés et acquis qu'on ne peut encore modifier [3, 4] et des facteurs d'environnement sur lesquels on peut agir avec efficacité. Ce sont, d'une part, les facteurs socio-économiques et d'autre part, les progrès de la médecine, la prévention et l'accès aux soins.

Les causes de la dépendance

La majorité des dépendances est consécutive aux maladies dites « liées à l'âge ». La deuxième cause de dépendance serait la « fragilité ». La troisième de ces causes est l'inactivité ou, de façon plus générale, le mode de vie.

Les maladies dites liées à l'âge

Toutes les maladies dites « liées à l'âge », maladies cardiovasculaires, démences, cancers, arthrose et ostéoporose, troubles sensoriels, ..., peuvent être causes de dépendance, mais elles sont, pour la plupart, liées à des facteurs de risque modifiables et donc accessibles à la prévention. Cette prévention sera plus efficace encore dans l'avenir grâce aux progrès en cours comme la thérapie cellulaire, la puce à ADN, les biotechnologies...La prévention doit être entendue « tout au long de la vie ». Il n'est jamais trop tôt, il n'est jamais trop tard.

Voici quelques exemples :

La prévention des maladies cardiovasculaires de l'âge mûr et avancé passe par la diminution des teneurs en sel et en graisses des aliments pour enfants (petits pots, biscuits etc), par la lutte contre l'obésité de l'enfant, l'interdiction du tabagisme dans les écoles et tous les lieux qui reçoivent des adolescents.

La prévention de l'ostéoporose et des fractures implique la promotion de l'activité physique des adolescentes et une ration calcique suffisante. Le capital osseux et musculaire est constitué avant l'âge de vingt ans.

La prévention des troubles sensoriels nécessite de diminuer l'intensité sonore dans les lieux publics pour éviter les surdités, de protéger les yeux du soleil pour retarder les cataractes voire les DMLA etc.

Lorsque le style de vie ne suffit pas, la médecine fondée sur les preuves a largement démontré que la correction des grands facteurs de risque vasculaires, troubles lipidiques, hypertension, syndrome métabolique, tabagisme, obésité, diabète mais aussi l'ostéoporose et les facteurs de risque de cancer, permettait de réduire significativement les grands fléaux qui conduisent à la dépendance.

Il n'est jamais trop tard : l'étude HYVET vient de démontrer que le traitement de l'hypertension artérielle après 80 ans réduit significativement de 21 % la mortalité totale et de 39 % la mortalité par accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'incidence des AVC mortels et non mortels est réduite de 30 % [5]. Cette étude démontre qu'il n'existe pas de seuil lié à l'âge, au-delà duquel l'abstention serait légitime. Seuls, l'état du patient et le bénéfice attendu doivent entrer dans la décision.

Prévention et promotion de la santé

La prévention des maladies liées à l'âge passe d'abord par l'amélioration du style de vie. Une promotion de l'ensemble des déterminants du style de vie —nutrition équilibrée, activité physique modérée et prolongée, prolongation de l'activité professionnelle ou bénévole, activité intellectuelle, activités de loisirs, engagement personnel et développement de la conscience préventive — permettrait probablement une diminution de l'incidence d'un grand nombre de maladies et notamment de l'obésité. Le facteur le plus important d'adhésion à la prévention et donc de réduction de la morbidité est certainement l'éducation tout au long de la vie. Elle explique, en partie, les inégalités en matière de santé et, donc, de risque de dépendance, entre les différentes classes socioprofessionnelles. A 35 ans, un cadre ou profession libérale a une espérance de vie supérieure de sept ans à celle d'un ouvrier (46 ans versus 39 ans) [6]. Elle explique aussi les inégalités géographiques à l'intérieur de l'hexagone A la naissance, l'espérance de vie des hommes est de 4,9 ans supérieure en Ile de France à celle observée en Nord-Pas de Calais (78,5 versus 73,6 ans) [7]. Il a été démontré que c'est le niveau d'éducation des mères qui détermine la santé de leurs enfants lorsqu'ils seront adultes et donc le risque de dépendance. Les gains d'espérance moyenne de vie chez les hommes depuis trente ans observés en Europe sont liés pour 20 % au niveau socioéconomique, pour 30 % au niveau d'éducation des mères et 50 % à la génération et l'utilisation de nouvelles connaissances [8].

Il existe aussi des inégalités liées à l'âge comme le montrent les exemples de carence de prise en charge pouvant mener à la dépendance.

Certaines insuffisances de traitement curatif ou préventif peuvent mener à une dépendance qui aurait pu être évitée : l'insuffisance cardiaque et l'ostéoporose en sont des exemples. Nous savons que l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge de façon drastique pour atteindre une prévalence proche des 10 % dans la tranche d'âge des 80-89 ans. Il a été démontré dans l'étude « EuroHeart Failure survey » portant sur 10 692 sujets que la majorité des 2 780 patients de plus de 80 ans n'était pas traitée selon les normes de la médecine fondée sur les preuves. Il est aujourd'hui recommandé de traiter l'insuffisance cardiaque congestive par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêta-bloquants. Or, ces deux catégories de médicaments étaient moins prescrites chez les personnes de plus de 80 ans [9]. Le suivi de cette cohorte quatre ans plus tard montre cependant une amélioration significative : L'utilisation des IEC ou des inhibiteurs de récepteurs de l'angiotensine II (Ara2) est augmentée de 50 % en 2001 à 76 % en 2005 ($p<0.001$), de même celle des beta-bloquants 24 % versus 53 % ($p<0.001$) [9].

L'ostéoporose et les fractures qu'elle entraîne sont une cause majeure de dépendance. Le risque augmente avec l'âge et l'incidence des fractures du col du fémur croît de façon exponentielle en l'absence de prévention [11]. Une fracture du col est responsable d'un taux de 19 % de mortalité à un an, elle entraîne un déclin fonc-

tionnel de 32 % lors de la sortie de l'hôpital et de 16 % à un an [12]. On dispose de nombreux traitements capables de prévenir efficacement les fractures : la supplémentation par le calcium et la vitamine D, les biphosphonates, le ranelate de strontium [11]. Or, une étude récente a montré que seul tiers des patients recevait un traitement de l'ostéoporose avant la fracture [13].

Faire bénéficier les patients âgés de tous les progrès médicaux est une exigence éthique et pragmatique pour réduire la dépendance à son plus bas niveau par la simple pratique de qualité.

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées : la cause la plus fréquente de dépendance.

La maladie d'Alzheimer constitue un enjeu de santé publique considérable. La prévalence de la maladie augmente de façon drastique après 80-85 ans et plus un individu aura la chance de vivre longtemps, plus il courra de risques de développer une MA ou une maladie apparentée [14]. A l'échelon mondial, on compte actuellement vingt millions de patients atteints de MA ou d'une maladie apparentée. Ils seront 80 millions en 2040 si aucun progrès n'est réalisé dans ce domaine. Il y a chaque année 4,6 millions de nouveaux cas par an, soit un nouveau cas toutes les sept secondes [15].

La recherche de traitements préventifs ou de médicaments capables d'agir sur le processus dégénératif doit être prioritairement encouragée, mais les traitements substitutifs symptomatiques dont nous disposons d'ores et déjà sont encore sous-utilisés. En France, d'après les données issues de l'étude PAQUID, 850 000 personnes sont atteintes de démences dont 55 % de maladies d'Alzheimer. Une moitié des cas n'est pas diagnostiquée et seulement 17 % sont traités. Plus de 70 % des bénéficiaires potentiels de l'Allocation personnalisée d'autonomie (APA) sont déments. L'institutionnalisation est due dans 70 % des cas à une MA ou à une maladie apparentée [16]. Il est donc clair que les avancées de la recherche, fondamentale, clinique ou thérapeutique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer sont les déterminants majeurs de la prévention de la dépendance.

L'efficacité des traitements symptomatiques substitutifs est modérée, mais néanmoins significative, sur les fonctions cognitives, les activités de la vie quotidienne et le jugement global porté sur le patient [17, 18]. Ce gain, même s'il est modeste, doit être pris en compte car il retarde l'entrée dans la dépendance et l'institutionalisation [19-21]. Un travail récent a montré que le traitement pouvait aussi alléger le fardeau des aidants [22].

Approches préventives des démences

Les approches préventives des démences ont été abordées récemment dans cette revue [23]. Les études épidémiologiques ont montré que les personnes qui prennent au long cours des anti-inflammatoires [24-26], des statines ou des oestrogènes

[27-32], ont une incidence de MA très significativement inférieure à la population générale. La réduction de l'incidence de la MA pourrait atteindre les 70 % avec les statines [33] ! Malheureusement, les essais contrôlés, qui seuls peuvent apporter la preuve d'une efficacité de ces substances, sont négatifs [34-40]. De même les antioxydants et, en particulier la Vitamine E, n'ont pas fait non plus encore preuve de leur efficacité [41-44]. Les arguments épidémiologiques et neurobiologiques amènent cependant à penser qu'il est sans doute encore trop tôt pour affirmer que ces produits n'ont aucun intérêt en prévention des démences.

De nombreux travaux épidémiologiques ont démontré le lien entre le niveau de pression artérielle et la survenue 15 à 30 ans plus tard d'une démence vasculaire ou de type Alzheimer [45-46]. Deux études randomisées, contrôlées contre placebo, ont démontré que le traitement de l'hypertension artérielle réduisait le risque de démence : Réduction de 50 % des démences vasculaire ou de type Alzheimer dans l'étude Syst-Eur, au cours de laquelle des sujets de plus de 60 ans atteints d'hypertension artérielle (HTA) systolique isolée recevaient un inhibiteur calcique en première intention éventuellement associée à un IEC et un diurétique [47, 48]. Réduction des démences liées à une récidive d'accident vasculaire cérébral dans l'étude PROGRESS, menée chez des patients hypertendus ou normotendus déjà atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC), traités avec un IEC et un diurétique [49]. Ces résultats doivent être confirmés et de nouvelles investigations doivent être initiées, notamment pour évaluer l'importance de la composante vasculaire longtemps négligée des démences [50, 51]. Ils soulignent l'intérêt, pour la prévention de la dépendance, de la prise en charge de tous les facteurs de risque vasculaire qui, déjà, réduit l'incidence des accidents cardiovasculaireset cérébrovasculaires et diminue probablement le déclin cognitif et les démences.

L'adoption d'un régime alimentaire favorable à une bonne santé cardiovasculaire avec consommation privilégiée de poisson, de fruits et de légumes est à rapprocher de cette prévention des facteurs de risque qui promeuvent les maladies liées à l'âge les plus souvent responsables de dépendance [52, 53].

Traitements agissant sur le processus des lésions

Le véritable facteur de prévention de la dépendance reste la découverte de thérapeutiques qui s'adresseraient au processus même sinon à la cause de la maladie d'Alzheimer. La revue récente faite dans ce journal [23] détaille les travaux qui ciblent les deux lésions de la maladie, plaque amyloïde et dégénérescence neurofibrillaire. L'approche la plus étudiée est certainement l'approche antiamyloïde : modificateurs de secrétases, inhibiteurs des bêta- et gamma-secrétases [54-58], stimulateurs de l'alpha-secrétase [59], immunothérapie active ou passive [61, 61]. En dépit des effets secondaires graves observés durant la première expérimentation du « vaccin », cette approche est la plus avancée. 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 certains

essais de phase II ont déjà été entrepris [62]. Un essai de phase III prudent est en développement.
Le développement de molécules ciblant la protéine tau présente aussi un intérêt majeur à la fois sur le plan du traitement de la maladie à un stade précoce et celui de la compréhension de la chronologie des lésions : inhibiteurs de la phosphorylation de la protéine tau, inhibiteurs de kinases et les activateurs de phosphatases [63, 64]. Enfin, les approches utilisant les facteurs de croissance et les cellules souches connaîtront des progrès importants dans les années qui viennent et augmentent le nombre de candidats au traitement de la maladie d'Alzheimer.

Des traitements qui permettraient d'arrêter la progression de la MA à ces stades débutants pourraient réduire de 70 % de nombre de personnes dépendantes. C'est dire l'enjeu majeur de la recherche dans ce domaine.

La fragilité

La fragilité est un syndrome complexe de vulnérabilité accrue qui comporterait un risque majeur de dépendance lorsque que survient un stress quel qu'en soit la nature : infection, chute, fracture, deuil etc [65]. La « fragilité » existe-t-elle ou est-ce un concept construit ? [66] Selon la définition couramment admise par les experts, la fragilité est un état physiologique de vulnérabilité secondaire à de multiples déficiences ou dérégulation des systèmes qui conduisent à une diminution des réserves physiologiques. Il n'y a malheureusement accord ni sur le phénotype ni sur les critères de la fragilité ni sur sa réversibilité.

Phénotypes de fragilité

Le phénotype de fragilité, le plus couramment reconnu regroupe des symptômes comme la perte de poids, l'anorexie, la faiblesse musculaire, la fatigue, la lenteur. Ces symptômes sont associés à la sarcopénie, l'ostéopénie, les troubles de l'équilibre, la dénutrition, la marche lente, la diminution de la capacité de réponse au stress. La conséquence de la fragilité est un risque accru de chute, de blessure, d'hospitalisation, d'incapacité et de dépendance. Fried définit un index de fragilité par les cinq critères suivants : perte de poids, faiblesse voire épuisement, activités physiques réduites, lenteur de la marche, faiblesse de la force de préhension. Rockwood intègre en outre la détérioration cognitive à ces critères [67, 68].

Selon Fried, dans la cohorte de la Cardiovascular Health Study, la prévalence de la fragilité est basse, 3,9 %, dans la tranche des 65 à 74 ans, elle s'élève à 11,6 % dans la tranche des 75 à 84 ans mais elle atteint le quart de la population des plus de 85 ans. Le suivi longitudinal de cette cohorte de 5317 sujets de plus de 65 ans montre le caractère prédictif indépendant de ce critère de fragilité, significativement associé à 3 et 7 ans à la survenue de décès ($p<0001$), d'hospitalisation ($p<0001$), de chute ($p<0001$) et de dépendance ($p<0001$). En raison du flou du concept, ces chiffres varient cependant beaucoup d'une étude à l'autre [69].

Parmi les modifications physiologiques sous-jacentes, l'existence de stigmates inflammatoires, d'insulinoresistance [70, 71] et le déclin hormonal [72] semblent jouer un rôle déclenchant. Selon certains auteurs [73], la manifestation initiale la plus prédictive de la fragilité serait la faiblesse musculaire liée à la sarcopénie [74]. D'autres auteurs accordent toute leur importance à la vitesse de marche, la baisse de l'activité physique, la chute de poids et le déclin cognitif [75].

La fragilité est-elle réversible ?

Il est possible d'intervenir sur un certain nombre de signes et de symptômes de la fragilité. De nombreux programmes de prévention de la dépendance liée à la fragilité ont été mis en place [76, 77]. La rééducation de la marche et de l'équilibre, l'entrainement physique prolongé, la lutte contre la dénutrition [78], les activités intellectuellement stimulantes et intégratrices [79] donnent des résultats significativement mesurables. La sarcopénie fait l'objet de nombreuses approches préventives dominées par l'activité physique et les thérapies hormonales [80-82]. Enfin, les modifications physiologiques du sujet âgé fragile sont l'objet d'importants travaux de recherche [83] qui font appel à des substances comme la testostérone, l'hormone de croissance, les inhibiteurs des cytokines, les inhibiteurs des caspases, les antagonistes de la myostatine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [84-86]. Il semble cependant qu'une meilleure intégration sociale reste un élément capital de la prévention de la dépendance.

L'inactivité

L'inactivité est associée à un risque accru de mortalité, et la morbidité qui sous-tend nécessairement l'accroissement de la mortalité est également liée à un risque de dépendance. Entre 35 et 80 ans, les hommes inactifs ont eu une mortalité presque trois fois plus élevée que l'ensemble des hommes sur la période 1991-1999 (il faut souligner que les inactifs peuvent l'être en raison d'un certain nombre de maladies et de dépendance). L'augmentation de ce risque est moindre chez la femme inactive [6]. En France, plus l'augmentation de l'espérance de vie augmente, plus le taux d'activité diminue. De 55 à 59 ans, le taux d'emploi n'est que de 55,5 % comparé à 80 % en Suède. De 60 à 64 ans il tombe à 15 % versus 60 % et à plus de 65 ans à 1,4 % versus 11 % [87]. Ces faibles taux ne sont pas expliqués par des différences d'état de santé. Un travail récent montre qu'entre 50 et 70 l'espérance de vie en santé est deux fois supérieure à l'espérance de vie en santé et en activité. Ce nouvel indicateur « Healthy Working Life Expectancy » qui, pour la première fois, inclut l'activité nous place à la queue des pays Européens en matière d'activité professionnelle après 50 ans [88]. La persistance de l'activité professionnelle est pourtant un puissant garant de l'autonomie grâce à la stimulation intellectuelle et physique qu'elle entraîne. Un travail récent montre que les emplois exigeants intellectuellement sont associés à un moindre déclin cognitif dont nous avons vu l'importance en termes de dépendance [89]. Une autre étude montre que l'activité quotidienne, dans son ensemble est liée au maintien de la cognition [90].

Fried a bien montré que l'activité bénévole structurée a, de même, des effets favorables [79]. La poursuite de l'activité dans un milieu de travail favorable prédispose à l'optimisme et l'estime de soi. Plusieurs études ont montré le lien entre ce trait de caractère et la diminution de la mortalité, en particulier cardiovasculaire, le maintien de l'activité physique, un style de vie favorable et un vieillissement en bonne santé [91-93]. Un très intéressant travail de Sharot montre que cette tendance est spécifiquement liée à une augmentation de l'activation de l'amygdale lors d'une stimulation [94]. La « Health and Retirement Study » évoque une compression de la morbidité cognitive : 12 % des sujets de plus de 70 ans avait une détérioration cognitive en 1993. En 2002, le pourcentage s'abaisse à 8,7 % ($p< 0.001$) [95]. Les auteurs attribuent cette amélioration significative à l'investissement sociétal pour maintenir la réserve cognitive au travers de l'éducation pendant l'enfance, la stimulation intellectuelle au travail et durant les loisirs tout au long de la vie. Une étude de la Dress a montré dès 2002 une baisse de la prévalence de la dépendance lourde à chaque âge : la baisse observée est plus importante, particulièrement après 80 que la baisse attendue d'après les gains de santé et d'espérance de vie observés entre 1990 et 1999 [96].

CONCLUSION

Tous les travaux démontrent que nous avons les outils de prévention de la dépendance : prévention de maladies liées à l'âge par le style de vie et l'éradication des facteurs de risque, promotion de l'information et de l'éducation, détection et correction des risques de fragilité, poursuite de l'activité professionnelle ou bénévole, maintien de l'optimisme et de l'estime de soi par l'intégration sociale. Ces outils ont fait scientifiquement la preuve de leur efficacité. La longévité est la nouvelle aventure du vivant. La dépendance qui parfois l'accompagne peut être significativement réduite.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Colin C., Coutton V. — « Le nombre de personnes âgées dépendantes d'après l'enquête Handicaps-incapacités-dépendance », *Études et Résultats*, Drees, nº 94 décembre 2000.

[2] Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects: The 2005 Revision. http://esa.un.org/unpp.

[3] Carnes B.A., Olshansky S.J. — Heterogeneity and its biodemographic implications for longevity and mortality. *Exp Gerontol*., 2001 Mar, *36(3),* 419-30. Review.

[4] Kirkwood T.B., Feder C.E., Finch C.E. *et al.* — What accounts for the wide variation in life span of genetically identical organisms reared in a constant environment. *Mech. Aging Dev*., 2005, *126*, 439-43.

[5] Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. *et al*. — Hyvet Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med*., 2008, *358*, 1887-98.

[6] Monteil C., Robert-Bodée I. — Les différences sociales de mortalité : en augmentation chez les hommes, stables chez les femmes. INSEE Première nº 1025, juin 2006.

[7] INSEE 2005 — Fichier État-Civil et Estimations localisées de population. *http://www.insee.fr/fr/ffc/figure/CMRSOS02219.xls*.

[8] Wang J. *et al*. — Measuring country performance on health: Selected indicators for 115 countries.The World Bank, 1999 (Human Development Network, Health, Nutrition and Population Series).

[9] Komajda M., Hanon O., Hochadel M. *et al*. — Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey. *I. Eur. Heart J*., 2007, *28*, 1310-8.

[10] Komajda M., Hanon O. — Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Euro. Heart J.,* Dec 2008 on line. In press.

[11] Sambrook P., Cooper C. — Osteoporosis. *Lancet,* 2006, *367*, 2010-8.

[12] Autier P., Haentjens P., Bentin J. *et al.* — Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int*., 2000, *11*, 373-80.

[13] Gehlbach S.H., Bigelow C., Heimisdottir M. *et al*. — Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int*., 2000, *11,* 577-82.

[14] Fratiglioni L., De Ronchi D., Agüero-Torres H. — Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*, 1999, *15*, 365-75.

[15] Ferri C.P., Prince M., Brayne C. *et al*. — Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, *366*, 2112-7.

[16] Ramaroson H., Helmer C., Barberger-Gateau P. *et al*. — Paquid. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : Données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev. Neurol*., 2003, *159*, 405-11.

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

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

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

[20] Bullock R., Touchon J., Bergman H. *et al*. — (3) Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr. Med. Res. Opin*., 2005 Aug., *21*, 1317-27.

[21] Trinh H., 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.

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

[23] Forette F., Hauw J.J. — La Maladie d'Alzheimer: des lesions cérébrales aux perspectives thérapeutiques. Bull. Acad. Natle med., 2008, *192*, 363-380.

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

[25] 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.

[26] 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.

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

[28] 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.

[29] Refolo L., Malester B., Lafrançois 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.

[30] 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.

[31] 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.

[32] 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.

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

[34] 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.

[35] 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.

[36] 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.

[37] 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*, 2004a, *63*, 1624-8.

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

[39] Mulnard R.A., Cotman C.W., Kuller I. *et al.* — Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimerdisease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA*, 2000*, 283*, 1007-15.

[40] Shumaker S.A., Legault C., Kuller L. *et al.* — Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenepausal women: Women Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 2004, *291*, 2947-58.

[41] Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. *et al.* — Dietary intake of antioxydants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 2004, *287*, 3223-29.

[42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. *et al.* — 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, *347*, 1141-5.

[46] Hanon O., Seux M.L., Lenoir H., Rigaud A.S., Forette F. — Hypertension and dementia. *Curr. Cardiol. Rep*., 2003, *6,* 435-40. Review.

[47] 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.

[48] Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. *et al.* — The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch. Intern. Med*., 2002, *162*, 2046-52.

[49] Tzourio C., Anderson C., Chapman N. *et al.* — Porgress 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.

[50] Birkenhäger 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.

[51] Hanon O., Pequignot 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.

[52] 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.

[53] 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.

[54] Hull M., Berger M., Heneka M. — Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease: how far have we come? *Drugs 2006*, *66,* 2075-93.

[55] 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.

[56] Hills I.D., Vacca J.P. — Progress toward a practical BACE-1 Inhibitor. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel*., 2007, *4*, 383-91.

[57] 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.

[58] Siemerse, 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.

[59] 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.

[60] Schenk D., Barbour R., Dunn W. *et al.* — Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, *400*, 173-7.

[61] 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.

[62] Agadjanyan M.G., Ghochikian A., Petrushina I. *et al.* — Prototype Alzheimer's disease vaccine using the immunodominant B cell épitope from beta amyloid and promiscuous T cell epitope pan HLA DR-binding peptide. *J. Immunol*., 2005, *174*, 1580-6.

[63] Iqbal K., Grundke-Iqbal I. — inhibition of neurofibrillary degeneration : a promising approach to Alzheimer's disease and other tauopathies. *Curr. Drug targets*, 2004, *5*, 495-502.

[64] Pickhardt M., Gazova Z., Von Bergen M. *et al.* — Anthraquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments *in vitro* and in cells. *J. Biol. Chem.*, 2005, *280*, 3628-35.

[65] Fried L.P., Tangen C., Waltson J. *et al.* — Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. Med. Sci.*, 2001, *56,* 146-156.

[66] Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. *et al.* — Untangling the concept of Disabiliy, Frailty, and Comorbidity: Implication for Improved Targeting and Care. *J. Gerontol. Med. Sci.*, 2004*, 59*, 255-263.

[67] Rockwood K., STtadnyk K., Macknight C. *et al.* — A brief instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet,* 1999, *353*, 205-206.

[68] Rockwood K., Hogan D.B., Macknight C. — Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging*, 2000, *17*, 295-302.

[69] Avila-Funes J.A., Helmer C., Amieva H. *et al.* — Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. J. *Gerontol. Med. Sci.*, 2008, *63*, 1089-96.

[70] Leng S.X., Xue Q.L., Tian J. *et al.* — Inflammation and frailty in older women. *J. Am. Geriat. Soc.*, 2007, *55*, 864-71.

[71] Barzilay J.I., Blaum C., Moore T. *et al.* — Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.*, 2007, *167*, 635-41.

[72] Lombardi G., De Somma C., Rota F., Colao A. — Associated hormonal decline in aging: is there a role for GH therapy in aging men? J. Endocrinol. Invest., 2005, 28, 99-108.

[73] Xue Q.L., Bandeen-Roche K., Varadhan R., Zhou J., Fried L.P. — Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J. Gerontol. Med. Sci.*, 2008, *63*, 984-90.

[74] Bauer J.M., Sieber C.C. — Sarcopenia and frailty: a clincian's controversial point of view. *Exp. Gerontol.*, 2008, *43*/674-8.

[75] Rothman M.D., Leo-Simmers L., Gill T.M. — Prognostic significance of potential frailty criteria. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2008, *12*, 2211-116.

[76] Gill T.M., Baker D.I., Gottschalk M. *et al.* — A program to prevent functional decline in physically frail elderly persons who live at home. *N. Engl. J. med.*, 2002, *347*, 1068-1074.

[77] Ferrucci L., Guralnick J.M., Studenski S. *et al.* — Designing randomized controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons:a consensus report. *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 2004, *52,* 625-634.

[78] Paddon-Jones D., Short K.R., Campbell Wwvolpi E., Wolfe R.R. — Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, *87*, 1562S-1566S.

[79] Fried L.P., Carlson M.C., Freedman M. *et al.* — A social model for health promotion for an aging population: initial evidence on the Eperience Corps Model. *J. Urban Health*, 2004*, 81*, 64-78.

[80] Marcell T.J. — Sarcopenia: causes, consequences and prevention.. J. Gerontol. Med. Sci., 2003, 58, 911-6.

[81] Srinivas-Shankar U., Wu F.C. — Frailty and muscle function: role for testosterone. *Front Horm. Res.*, 2009, *37*, 133-149.

[82] Giovannini S., Marzetti E., Borst S.E., Leuvenburgh C. — Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. Mech. Ageing Dev., 2008, 129, 593-601.

[83] Bergman H., Ferrucci L., Gralnick K. *et al.* — Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm- Issues and Controversies. J. *Gerontol. Med. Sci.*, 2007, *62*, 731-737.

[84] Sumukadas D., Witham M.D., Struthers A.D., McMurdo M.E. — Ace-inhibitors as a therapy for sarcopenia-evidence and possible mechanisms. J. *Nutr. Health and Aging*, 2008, *12*, 492-18.

[85] Tsuchida K. — Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 2008, *11*, 487-494.

[86] Nass R., Pezzoli S.S., Olivei M.C. — Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2008, *149*, 601-611.

[87] Eurostat. Statistiques de la population active 1987-2007. Edition 2008. La Documentation Française.

[88] Lièvre A., Jusot F., Barnay T. *et al.* — Healthy Working Life Expectancy at age 50 in Europe : A new indicator. *J. Nutr. Health and Aging*, 2008, *11*, 508-14.

[89] Potter M.J., Plassman B.L. — Associations of job demands and intelligence with cognitive performance in later life. *Neurology*, 2008, *70*, 1803-8.

[90] Buchman A.S., Wilson R.S., Bennet D.A. — Total daily activity is associated with cognition in older persons. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2008, *16*, 697-701.

[91] Giltay E.J., Geleijnse J.M., Zitman F.G. *et al.* — Lifestyles ans dietary correlates of dispositional optimism: The Zuphten Elderly Study. *J. Psychosom. Res.*, 2007, *63*, 483-490.

[92] Septoe A., Wright C., Kuntz-Ebrecht S.R., Iliffe S. — Dispositional optimism and health behaviour in community-dwelling older people: associations with healthy aging. *Br. Health Psychol.*, 2006, *11*, 71-84.

[93] Iwasa H., Kawaai C., Gondo Y. *et al.* — Subjective well-being and all-cause mortaloty among middle-aged and elderly people living in an urban japanese community. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2005, *42*, 677-83.

[94] Sharot T., Riccardi A.M., Raio C.M., Phelps E.A. — Neural mechanisms optimism bias. *Nature*, 2007, *450*, 102-105.

[95] Langa K.M., Larson E.B., Karlawish J.H. *et al.* — Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity. *Alzheimer Dement*, 2008, *4*, 134-44.

[96] Drees — Études et Résultats. Nº 160. Février 2002.

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

La nutrition est un élément essentiel pour assurer une bonne santé chez les personnes âgées, mais les conditions de vie jouent aussi un rôle important. Ne pensez-vous pas que la précarité actuellement croissante soit un facteur limitant les chances d'un vieillissement harmonieux ?

Dans l'ensemble, les revenus des personnes âgées sont supérieurs à ceux des plus jeunes mais il existe des personnes âgées pauvres et surtout, la précarité des plus jeunes peut compromettre leurs chances d'un vieillissement harmonieux un grand nombre d'années plus tard. C'est dire l'importance de considérer la lutte contre la pauvreté comme un élément essentiel de la prévention.

M. Patrice QUENEAU

Votre étude prend certainement en compte les accidents médicamenteux : ceux-ci sont-ils moins fréquents chez les personnes restant en activité ; à situations pathologiques et thérapeutiques comparables, comme on peut le penser... et l'espérer ?

La méthodologie de l'étude menée sur un échantillon de plus de quarante mille personnes européennes de plus de cinquante ans ne permet malheureusement pas de répondre à votre question très pertinente. Il faudra certainement inclure cette donnée dans de futurs questionnaires.

M. Jacques CAEN

La différence d'éducation, dites-vous, permet d'expliquer la différence de l'espérance de vie entre le Nord et l'Ile de France ? N'est-ce pas l'éducation alimentaire qui est différente entre Lille, Strasbourg et Toulouse ? L'éducation — à proprement parler — n'est pas différente me semble-t-il entre Lille et Paris (Ile-de-France).

Il s'agit certainement, d'abord de l'éducation alimentaire. C'est dire à quel point il est important de l'enseigner à l'école. Mais il s'agit aussi de l'éducation générale. Par sa situation de capitale, Paris capitalise le plus haut pourcentage de CSP supérieures.

M. Maurice TUBIANA

L'état des vaisseaux joue un rôle majeur dans le vieillissement (Alzheimer, maladies cardio-vasculaires, cancers, etc.). Or, les études de Richard Peto montrent que quelques facteurs déterminent l'athérosclérose : la TA, l'activité et l'alimentation, en particulier la quantité de lipides et la proportion de lipides saturés. Or, l'étiquetage des aliments en France ne donne aucune indication sur la teneur en lipides et encore moins sur les lipides saturés. De plus, comme les lipides saturés sont beaucoup moins coûteux, certains industriels de l'agro-alimentaire privilégient ceux-ci sans que les consommateurs puissent le savoir. En 1998, un rapport de l'Académie nationale de médecine avait demandé un étiquetage plus informatif, conforme aux règles internationales. Malgré plusieurs interventions, rien n'a été fait, à cause des blocages effectués par certains industriels de l'agro-alimentaire dit-on. En ce qui concerne le sel, la situation est encore plus scandaleuse. On recommande aux personnes âgées de manger moins de 8 g de sel par jour, or aucune indication n'est donnée sur la teneur en sel des aliments, notamment des plats surgelés où, dit-on, on augmente la teneur en sel pour fixer de l'eau et accroître artificiellement le poids. L'AFSSA a, en février 2008, fait un excellent rapport en tout point concordant avec les recommandations de l'Académie nationale de médecine, mais ce document semble être resté aux oubliettes. Puis-je faire le vœu qu'en 2009, vous nous aidiez à nous faire entendre des autorités ?

Je pense que c'est un des rôles majeurs de l'Académie qui est l'instance la plus respectée et écoutée et chacun d'entre nous doit se faire un devoir de vous aider. Je le ferai volontiers.

M. Gérard MILHAUD

Il conviendrait, en conclusion de votre communication, que vous proposiez à l'Académie de prendre une recommandation pour abolir l'âge obligatoire de la retraite. Le terme de fragilité, traduit de l'anglais, prête à grave confusion en français puisqu'en droit pénal il signifie abus de faiblesse.

Je ne peux pas être plus d'accord avec vous sur l'abolition de l'âge obligatoire de la retraite. Le député Denis Jacquat a déjà pu faire passer un amendement repoussant cet âge à soixante-dix ans pour les personnes qui désirent poursuivre leur activité professionnelle. Il semble qu'il y ait des oppositions farouches venant de tous les horizons pour une abolition totale. Une recommandation de l'Académie serait certainement la bienvenue. Le terme de fragilité est une traduction du terme anglais « frailty ». Ce n'est probablement pas la meilleure. « Vulnérabilité » porterait le même inconvénient juridique. Il reste à inventer un nouveau terme.

M. Henri LÔO

Les états dépressifs ne sont-ils pas largement méconnus au cours du vieillissement ? — Plus les instruments d'investigation de la dépression en gériatrie se développent, plus on trouve des états dépressifs caractérisés en pourcentage, — Le syndrome de fragilité comporte des critères cliniques des états dépressifs, hormis la tristesse difficilement exprimée, comme telle, chez le sujet âgé. Au-delà de l'intérêt théorique nosographique, les antidépresseurs pourraient tout à la fois atténuer les symptômes dépressifs et peut-être favoriser la neuroprotection dendritique et neuronale lorsqu'ils sont prescrits au long cours ?

J'ai cité la dépression sans avoir le temps de développer cette cause très importante de passage à un état de dépendance. Les états dépressifs sont sous estimés et le plus souvent insuffisamment ou mal traités par exemple par des anxiolytiques seuls, sans thérapeutique antidépressive. Comme pour la démence, il s'agit d'une insuffisance de formation initiale des médecins généralistes ou spécialistes. Nous devons agir sur cette formation.

M. Jean-Paul BOUNHOURE

Comme vous l'avez signalé, les IEC et les betabloquants ne sont pas suffisamment prescrits chez le sujet âgé, les généralistes et les gériatres redoutant une insuffisance rénale, un trouble conductif. Les recommandations que nous avons rédigées concernant le traitement de l'IC pour l'Académie, ne sont pas suffisamment mises en pratique ! A votre avis quel sont les pourcentages d'insuffisance rénale et de complications rythmiques qui surviennent, avec ces thérapeutiques, chez les patients âgés de plus de 80 ans ?

Il y a malheureusement peu de pharmacovigilance dans cette tranche d'âge. Les données des essais contrôlés montrent une bonne tolérance dans l'ensemble. Dans l'étude SENIOR (sujets de plus de 75 ans), le betabloquant ne provoque aucun BAV. Il y a 11 % de bradycardies modérées. Dans l'étude HYVET (sujets de plus de 80 ans), il est observé une augmentation de 3,4 micromoles de créatinine dans le groupe perindopril et 2,3 dans le groupe placebo (p=0.3), aucun cas d'insuffisance rénale. Mais il faut souligner que la population des essais est toujours en meilleure santé que la population générale porteuse

de la même maladie. Il faut certainement une grande prudence et une grande vigilance lorsque l'on traite des sujets polypathologiques, suivre à la lettre les recommandations de l'AFFSAPS mais ce n'est pas une raison de priver à priori cette population de thérapeutiques efficaces. Nous devrons influencer dans ce sens les médecins généralistes et même les gériatres s'ils sont inquiets.

M. Bernard HILLEMAND

Alors que l'alcool et le tabac sont cause de l'ordre de cent mille décès par an surtout prématurés, quelle est l'importance de leur rôle dans la mortalité du sujet âgé et l'éventuel impact de la prévention à cet égard ?

L'alcoolisme et le tabagisme sont extrêmement peu fréquents chez les personnes très âgées, probablement parce que les fumeurs et les alcooliques dépendants sont morts bien avant. L'action sur les survivants n'est pas facile lorsqu'existe une dépendance de plusieurs dizaines d'années. En revanche la prévention chez les adultes jeunes ou d'âge moyen et surtout chez les adolescents est une priorité absolue de Santé publique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 473-479, séance du 17 février 2009

INFORMATION

Compte rendu de l'activité du Comité Consultatif National d'Ethique de janvier 2008 à février 2009.

MOTS-CLÉS : SURDITÉ. DÉPISTAGE NÉONATAL. DOSSIER MÉDICAL UNIQUE. TRAITEMENT AUTOMATIQUE DES DONNÉES. CONFIDENTIALITÉ. ACCÈS À L'INFORMATION

Activity report of the French National Ethical Consultative Committee

KEY-WORDS (Index medicus) : DEAFNESS. NEONATAL SCREENING. MEDICAL RECORD LINKAGE. AUTOMATIC DATA PROCESSING. CONFIDENTIALITY. ACCESS TO INFORMATION

Claude SUREAU *

RÉSUMÉ

Les avis du Comité Consultatif National d'Ethique de janvier 2008 à fin février 2009 sont rapportés ici ; on remarquera qu'ils sont seulement au nombre de trois ; ce nombre limité contraste avec celui des rapports précédents : la raison en est liée aux perturbations survenues dans la composition et le fonctionnement du Comité à l'occasion de son changement de président ; le départ prévu de Didier Sicard et son remplacement par Alain Grimfeld, ne se sont pas accompagnés en temps utile du renouvellement, statutaire, de la moitié de ses membres. L'attente de ce renouvellement, qui a duré près d'un an, n'a pas empêché les membres antérieurement nommés ou désignés par les instances régulièrement habilitées, de continuer à travailler ; mais elle les a gênés dans la mesure où leurs avis risquaient, en raison de leur représentativité imparfaite, liée directement à cette carence administrative, de comporter un impact réduit. Deux avis « techniques » ont néanmoins été formulés, l'avis 103, relatif au dépistage néonatal de la surdité et l'avis 104 sur le dossier médical personnel et l'informatisation des données de santé. L'avis 105, de nature plus essentielle du fait de son importance dans le cadre de la révision des lois relatives à la bioéthique, mérite une attention toute particulière et une lecture attentive : il ne propose aucune solution technique aux nombreux problèmes posés, mais définit une méthodologie d'approche et de réflexion qui sera de la plus grande utilité lors de l'élaboration de ces textes législatifs.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 473-479, séance du 17 février 2009

SUMMARY

This document presents the opinions expressed by the French National Consultative Ethical Committee from January 2008 to February 2009. Only three opinions were issued, owing to a delay in nominating half the Committee members. This did not prevent in-depth discussions of ethical issues but delayed their publication. Two technical opinions were issued, one concerning neonatal screening for deafness, and the other digital storage of medical information. The third, particularly important opinion concerned bioethics legislation.

Nommé au Comité Consultatif National d'Éthique, sur proposition de l'Académie nationale de médecine (arrêté du 1er mars 2005), j'ai, par trois fois déjà, rendu compte à l'Académie des avis du Comité.

Je rappellerai tout d'abord la teneur de ces trois compte rendus :

20 juin 2006 (*Bull. Acad. Nale. Méd.*, 2006, *190*, nº 6, 1237-1246)

Avis 87. Refus de traitement et autonomie de la personne.
Avis 88. Les méthodes de détermination de l'âge à des fins juridiques.
Avis 89. La conservation des corps des fœtus et enfants mort-nés.
Avis 90. Accès aux origines, anonymat et secret de la filiation.
Avis 91. L'informatisation de la prescription médicale.

21 février 2007 (*Bull. Acad. Nale. Méd.*, 2007, *191*, nº 2, 405-412)

Avis 92. Avis sur le dépistage de la tuberculose et la vaccination par le BCG.
Avis 93. Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires
Avis 94. La santé et la médecine en prison.
Avis 95. Problèmes éthiques posés par des démarches de prédiction fondées sur la détection de troubles précoces du comportement chez l'enfant.

29 janvier 2008 (*Bull. Acad. Nale. Méd.* 2008, *192*, nº 9, 149-152)

Avis 96. Questions éthiques posées par les nanosciences, les nanotechnologies et la santé.
Avis 97. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques ; *exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose.*
Avis 98. Biométrie, données identifiantes et droits de l'homme
Avis 99. A propos d'un test (ISET-oncologie) visant à détecter dans le sang des cellules tumorales circulantes
Avis 100. Migration, filiation et identification par empreintes génétiques.
Avis 101. Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier
Avis 102. Sur la situation en France des personnes, enfants et adultes, atteintes d'autisme

Dans la présente information seront évoqués les trois avis rendus publics par le CCNE de janvier 2008 à février 2009. On peut en prendre connaissance in extenso par la lecture des Cahiers du CCNE ou la consultation de son site (www.ccne-ethique.fr).

AVIS Nº 103, 6 décembre 2007, Les cahiers du CCNE. Nº 55, Juin 2008, p. 4-18. Ethique et surdité de l'enfant : éléments de réflexion à propos de l'information sur le dépistage systématique néonatal et la prise en charge des enfants sourds

Il convient tout d'abord de préciser qu'il s'agit de la surdité congénitale bilatérale entraînant des difficultés de communication orale.

La situation est la suivante : il y a en France environ 300 000 déficients auditifs profonds, dont 80 000 maîtrisent la langue des signes, et on évalue l'incidence de la surdité à environ 1 p. 1 000 naissances.

Le souci médical essentiel concerne le risque de négliger un tel diagnostic de déficience auditive grave, et de ce fait d'entraîner un retard préjudiciable à la mise en œuvre de moyens palliatifs, ceux-ci allant jusqu'à l'éventualité d'insertion d'un implant cochléaire ; l'âge moyen du diagnostic est en effet en France actuellement de seize mois, ce qui est tard et regrettable, alors que l'on considère qu'un éventuel implant cochléaire doit être mis en place entre neuf mois et un an pour qu'il ait sa pleine efficacité.

D'où une prise de position de la HAS et de l'Académie nationale de médecine [1] en faveur d'un dépistage le plus précoce possible, c'est-à-dire pendant le séjour à la maternité.

C'est alors qu'est intervenu ***l'avis 103 du CCNE*** [2], à la suite d'une saisine émanant de la Fédération Nationale des sourds de France et du Réseau d'actions médico-psychologiques et sociales pour enfants sourds (RAMSES) [3].

Dans cet avis, le CCNE analyse la situation où l'enfant est né de parents normalement entendants et celle où les parents sont eux-mêmes sourds.
Dans la première situation, de beaucoup la plus fréquente, la question se pose de l'opportunité de la réalisation généralisée de ce dépistage pendant le séjour en maternité et de le rendre obligatoire.

Or une difficulté surgit : elle résulte de la brièveté du séjour en maternité qui est souvent réduite à un, deux ou trois jours, en particulier dans les grands centres urbains.

1. Handicaps sensoriels de l'enfant. Rapport Henry Hamard., voté le 7 novembre 2006 .L'enfant sourd profond. Communication Alain Morgon. 7 novembre 2006. Bull. Acad. Nat. Méd. 2006. 1653-1662.
2. Avis nº 103. 6 décembre 2007. Ethique et surdité de l'enfant : éléments de réflexion à propos de l'information sur le dépistage systématique néonatal et la prise en charge des enfants sourds. Rapporteurs : Pierre Le Coz et Claude Kordon. In Les Cahiers du CCNE.nº 55.2008. p. 1-15.
3. Saisine de la Fédération Nationale des sourds de France. 14 février 2007.

Inversement, un problème de personnel, de suivi et de matériel disponible se pose pour les maternités de petites dimensions.

Dès lors un tel dépistage généralisé systématique risque de comporter des failles susceptibles de conduire à un échec irréversible en raison de l'exploitation qui pourrait en être faite : d'un côté, la mise en exergue de ces failles par des associations hostiles à un dépistage ultra-précoce. De l'autre, on imagine, et on ne peut manquer de redouter, les éventuelles conséquences en termes de recherche de responsabilité, pour absence de détection d'une anomalie, dans l'hypothèse où une telle détection serait devenue réglementairement obligatoire.

C'est la raison pour laquelle le Comité consultatif national d'éthique, sans exclure *a priori* le principe d'un dépistage en maternité, a proposé de prolonger la réflexion sur les possibilités d'un dépistage néonatal précoce qui puisse se dérouler dans des conditions plus favorables. Il a récusé le concept de dépistage systématique imposé par voie d'autorité pour lui préférer le concept plus souple de « repérage orienté » [4]. A la différence du dépistage très précoce, un tel dépistage légèrement retardé aurait l'avantage de ne comporter pratiquement aucun risque de fausse positivité. Il comporterait, en revanche, et cela fut bien mis en évidence par de nombreuses enquêtes, l'inconvénient de la disparition d'un nombre important de nouveau-nés (parfois plus de 40 %) échappant ainsi à tout dépistage.

La situation est toute différente pour les enfants de parents sourds, car le risque d'un réflexe de nature plus ou moins affectée de communautarisme ne peut être exclu. L'attitude parentale devra dépendre de la prise en compte de l'intérêt réel de l'enfant, susceptible de bénéficier de l'évolution des techniques. On ne doit cependant pas oublier que lorsque le Comité consultatif national d'éthique a recommandé le bilinguisme, il s'est aussi adressé aux parents sourds d'enfants sourds. L'avis 103 a considéré explicitement comme une « perte de chance » pour l'enfant sourd le fait de ne pas pouvoir bénéficier d'une prothèse ou d'un implant dès lors que la pose de ce palliatif auditif était possible et efficace.

Évolution ultérieure de la discussion

A la suite de la publication de l'avis 103 du CCNE, l'Académie nationale de médecine a été à nouveau saisie, en raison de la crainte qu'un tel avis ne compromette l'organisation au plan national de la généralisation de ce dépistage.

Une réunion commune des trois commissions de l'ANM concernées (commission 10-maternité-enfance, commission 13-handicaps, commission 17-éthique et droit) fut alors organisée, le 10 juin 2008 , sous la présidence d'Henry Hamard.

4. Avis du Comité consultatif national d'éthique, page 8, *op. cit.* « ***Il doit être considéré comme un repérage préliminaire bénéfique à la qualité d'une guidance parentale par un orthophoniste et d'un soutien psychologique dans les semaines qui suivent la naissance***. En cas de suspicion de surdité en période néonatale, l'examen audiophonologique sera répété dans les 48 heures, au bout de 15 jours, et au plus tard 2 ou 3 mois après la naissance, avec dans cette dernière éventualité, un risque de faux positif pratiquement nul ».

Lors de cette réunion les deux points de vue furent présentés : d'un coté les résultats remarquablement favorables, d'un certain nombre d'expériences pilotes (André Chays, Sandrine Martin, Dominique Farge-Bancel) concernant le dépistage en maternité, résultats qui furent rapportés par la suite lors des Journées annuelles d'éthique (organisées par le CCNE) le 25 novembre 2008.

En revanche, deux réserves furent exprimées en particulier par les responsables de maternités : d'une part, la difficulté pratique d'organiser dans la totalité des maternités une exploration valable de l'audition néonatale, dans le délai de plus en plus bref du séjour à la maternité, brièveté constatée, comme indiqué plus haut, dans de nombreux établissements des centres urbains importants. D'autre part, la crainte, en cas d'évolution vers un dépistage généralisé et obligatoire, de reproches, au cas où, pour des raisons diverses, un tel dépistage n'aurait pas été réalisé ; la surdité de l'enfant risquerait alors d'être reconnue avec retard, engageant la responsabilité judiciaire des praticiens et des établissements.

Une position consensuelle s'est alors dessinée, sur la suggestion du Pr. Jean Sénécal : d'une part, **un accord général sur l'intérêt de ce dépistage effectué pendant le séjour en maternité, s'il est techniquement réalisable, en fonction de la durée de ce séjour et des moyens disponibles.**

Mais au cas où un tel séjour, trop bref, ne permettrait pas la réalisation du test dans de bonnes conditions**, il conviendrait d'y recourir lors d'une visite post-natale, pratiquée en ambulatoire, à la Maternité**, ainsi d'ailleurs que tout autre test qui aurait pu être omis pendant ce séjour**. Un tel délai ne devrait pas dépasser huit jours.**

Cette proposition recueillit l'adhésion du groupe de travail et fut finalement votée par l'académie le 1er juillet 2008 après présentation du rapport de François Legent.

Il convient de souligner, à ce sujet, ainsi qu'il fut dit plus haut, que toutes les expériences d'examen retardé de l'audition néonatale ont révélé la perte de vue d'un pourcentage important d'enfants ; mais ces contrôles, relativement tardifs, avaient eu lieu à environ un mois, et non à 8 jours, comme proposé ici. Cette dernière éventualité semble n'avoir jamais été expérimentée ; **il serait donc particulièrement opportun qu'elle le soit avant toute décision réglementaire imposant la généralisation du dépistage** ; en fonction des résultats de nouvelles enquêtes actuellement en cours ou en préparation, le dépistage pourrait alors être organisé au plan national, rencontrerait l'adhésion de l'ensemble des praticiens et, ce qui est plus important encore, des parents, sollicités sur une base volontariste, et dont les enfants à venir auraient tout lieu de se féliciter d'une telle évolution des esprits.

AVIS Nº 104, Le « dossier médical personnel » et l'informatisation des données de santé. 29 mai 2008. Les Cahiers du CCNE, Nº 56., Juillet 2008, p. 2-10.

S'il est un avis dont la survenue était vraiment opportune, c'était bien le cas de cet avis nº 104. Il résultait d'une saisine de Madame Bachelot, Ministre de la Santé,

en date du 19 mars 2008 et relative à un problème irritant qui n'avait que trop duré, celui de l'informatisation des données de santé, de leur propriété, de la responsabilité de leurs détenteurs et de l'usage qu'ils peuvent être amenés à en faire.

Il s'agit là d'un véritable « serpent de mer » ou d'un « Phénix » disparaissant ou renaissant de ses cendres au gré des évolutions techniques et politiques. Osera-t-on rappeler que dans les années 70, déjà, avait été créé au Ministère de la santé, un organisme dont le titre révélait bien l'objectif : le « Comité Consultatif de l'informatique médicale ». Il n'avait abouti à rien de précis, sauf dans un seul domaine, parfaitement défini, celui de la périnatalité ; dans ce domaine en effet le champ de recueil des données était évidemment limité par la durée de la gestation et de la période néonatale, ce qui en facilitait la gestion et l'analyse ; il n'est pas inintéressant de souligner l'enthousiasme avec lequel les professionnels s'engagèrent dans cette aventure, dans le cadre d'un organisme créé spécifiquement, l'AUDIPOG (Association des utilisateurs d'un dossier informatisé en périnatologie, obstétrique et gynécologie), association toujours active, entreprenante et efficace dans ce domaine.

Il n'en fut pas de même dans les autres secteurs de l'activité médicale pour les raisons inverses, parfaitement explicitées dans l'avis 104, liées à l'abondance des données, leur extension indéfinie et la difficulté de leur accès ; mais par-dessus tout le problème essentiel fut la difficulté du choix entre l'installation d'un système mis au service des professionnels, dans l'intérêt des patients et celle d'un système mis au service des patients et favorisant la coordination des soins ; certes dans les deux cas, l'objectif était d'améliorer la coordination, la qualité et la continuité de ceux-ci, mais il comportait une difficulté majeure, parfaitement mise en évidence dans cet avis, celle du respect de la confidentialité. En fait, le problème profond, soulevé par toutes ces tentatives est et demeure celui de la propriété des données, par voie de conséquence du respect de l'autonomie du patient, mais aussi d'une exigence de solidarité.

Ces exigences, volontiers contradictoires, se traduisirent dans les terminologies successivement utilisées : Dossier Médical partagé, Dossier Médical personnalisé, et aujourd'hui **Dossier Médical Personnel.**

Si bien que la réflexion du CCNE a conduit aux propositions suivantes :

— Aucune proposition actuelle de généralisation, tant pour des raisons techniques, que psychologiques ou économiques
— Application exclusivement sur une base volontariste, supposant la compréhension de l'intérêt individuel d'une telle organisation et reconnaissant la légitimité d'un éventuel masquage de données très confidentielles, masquage dont l'incidence serait d'ailleurs faible en raison précisément du caractère volontariste de l'adhésion
— Recours préférentiel à cette utilisation pour les affections au long cours, requérant l'implication d'intervenants multiples
— Limitation stricte de l'accès à ces données

— Absence de sanction de quelque nature qu'elle soit en cas de refus de s'intégrer dans une telle organisation
— Installation progressive dans des régions pilotes, ayant déjà quelque expérience de ce recueil
— Évaluation de ces expériences locales avant toute extension nationale, qui, en tout état de cause, devra demeurer volontaire.

Cet avis a été généralement reconnu comme à la fois lucide, prudent, humain et potentiellement efficace. Reste maintenant à observer sa mise en application.

AVIS nº 105, 9 octobre 2008, « Questionnement pour les Etats généraux de la bioéthique ». Les Cahiers du CCNE nº 57, Octobre-décembre 2008, p. 4-12.

La préoccupation éthique est remarquablement présente et traduite dans cet avis nº 105 du Comité Consultatif National d'éthique. Il a été diffusé le 9 octobre 2008 sous la responsabilité de Frédérique Dreifuss-Netter et d'Alain Cordier.

Ce document essentiel doit être lu avec attention : il ne définit en aucun cas une orientation bioéthique normative de la recherche ni de ses applications cliniques. Il analyse l'évolution législative et réglementaire depuis les deux premières lois, de 1994 et 2004 ; il reconnaît la légitimité, aujourd'hui indiscutable, de l'existence de telles lois, mais aussi la difficulté d'aboutir à un consensus généralisé sur l'ensemble des pratiques disponibles ; il lui apparaît préférable, en revanche, de définir ce qui est réellement inacceptable ; il se réfère aux principes éthiques généraux, de dignité, de non patrimonialité, d'anonymat ; il se penche sur leur évolutivité et les discussions auxquelles une telle évolutivité peut conduire, y compris en termes de rythme d'adaptation et de hiérarchisation des valeurs ; parmi celles-ci, une place importante doit être accordée à l'intérêt de l'enfant, comme à celui des générations futures ; il n'évite pas l'amorce d'une réflexion sur le statut de l'embryon, ni sur celui de l'accès aux origines ; il insiste enfin sur l'absolue nécessité d'une information adéquate du public, qui sera convié aux « Etats généraux de la bioéthique » ; une réflexion approfondie sur les problèmes de solidarité, de responsabilité collective, sur celui, majeur, des limites de l'autonomie, comme sur la mise en application du principe de précaution sera plus que jamais nécessaire dans les mois à venir.

L'année 2009 sera riche en discussions et confrontations ; on les souhaite sereines et dépassionnées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 481-483, séance du 3 février 2009

INFORMATION

Le Comité de Suivi : son rôle et ses objectifs

Claude DREUX *

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Chers Confrères,

Vous avez approuvé en 2008 la mise en place d'un *Comité de Suivi* dont le Secrétaire perpétuel a bien voulu me confier la Présidence.

Ce Comité s'est déjà réuni le 21 janvier 2009. Il comprend des *membres fondateurs* ayant fait acte de candidature, mais ce Comité pourra être complété en fonction des sujets abordés. Il sera, comme on dit, à « géométrie variable » et pourra consulter des experts extérieurs à l'Académie.

Pourquoi un Comité de Suivi ?

L'Académie nationale de Médecine publie chaque année des *Rapports ou des Communiqués comportant des recommandations.*

Ils sont adressés par le Secrétaire perpétuel aux Ministres concernés et à un certain nombre de décideurs « potentiels » susceptibles de leur donner une suite.

Mais, force est de constater qu'en dehors des accusés de réception, comportant parfois des remerciements, nos recommandations *sont rarement suivies d'effet, sauf* si une couverture médiatique est assurée ou si le promoteur du Rapport s'investit dans son cheminement.

Alors, quel pourrait être le rôle du Comité de Suivi ?

— Favoriser la prise en compte, par les décideurs dûment identifiés, des Recommandations de l'Académie afin d'aboutir à des *résultats concrets* : Lois, Décrets, Arrêtés, Circulaires, décisions...

* Membre de l'Académie nationale de médecine

— Définir une *priorité* des actions à entreprendre avec l'approbation des autorités de l'Académie.

— *Etablir* une ou deux fois par an un *Rapport* sur l'état d'avancement des propositions de l'Académie qui sera transmis au Secrétaire perpétuel pour présentation, s'il le souhaite, en séance plénière. *Dans l'immédiat* nous allons faire un *bilan des opérations* en cours et vous recevrez prochainement un *questionnaire* à cet effet.

Quelles méthodes utiliser ?

Tout d'abord, chaque Commission et Groupe de travail devra désigner un *Responsable du Suivi des Recommandations.*

Ce sera, en général, le Président ou le Rapporteur mais, peut être, un membre de la Commission ou du Groupe de travail bien introduit auprès des décideurs concernés.

Le *Responsable du suivi pourra, s'il le souhaite, demander l'aide du Comité de suivi*. Il sera alors invité à nos réunions.

La règle sera de *ne pas imposer* mais de *proposer l'aide du Comité.*

Quels peuvent être les moyens d'action du Comité ?

— Une *pression médiatique* en relation avec la *Commission de Communication*.

C'est pourquoi le responsable de cette Commission, notre Vice-Président *Roger Henrion*, et *M^me^ Nicole Priollaud* ont bien voulu accepter de participer aux travaux du Comité de suivi.

Comme l'a déclaré le Président de l'Académie dans son discours du 6 janvier : l'Académie doit être un *leader d'opinion*. Elle doit s'adresser directement au public. Elle doit être le *référent* de nos concitoyens en matière de santé.

— *Des interventions* auprès des *services publics* concernés avec délégation du Secrétaire perpétuel en sachant que la recherche des contacts avec les services est souvent plus efficace à long terme que les interventions auprès des membres des cabinets forcément plus fugaces.

Une *veille médiatique* est assurée par *Nicole Priollaud.* Elle nous sera très utile.

J'espère que vous lisez attentivement son excellente revue de presse qui nous tient au courant des activités des membres de l'Académie, des retombées médiatiques et de l'activité en matière de Santé.

De même, *Madame Laurence Camous* qui assure une *veille juridique* fait partie du Comité de Suivi. Elle pourra nous aider aussi dans les recherches bibliographiques relatives aux sujets traités.

lNous bénéficierons aussi de l'aide de *Stefan Timic* qui assurera le Secrétariat du Comité à la demande du Secrétaire perpétuel. Il tient le fichier des travaux des Commissions et Groupes de travail et transmet les documents aux organismes officiels.

En dehors des sujets ponctuels à faire avancer le plus rapidement possible, je pense qu'il faudrait, chaque année, *sélectionner deux ou trois grands thèmes* ayant fait l'objet de plusieurs Rapports, où le poids de l'Académie nationale de Médecine pourrait être déterminant.

Je pense par exemple à :

— la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires ;
— le dépistage et le diagnostic précoce des cancers ;
— la santé des nouveaux-nés avant, pendant et après la grossesse ;
— les jeunes, l'alcool et les drogues, etc.

Ce sont d'ailleurs des priorités définies par notre Président qui a insisté sur *l'intérêt de la prévention à tous les âges de la vie.*

Ce sera aux instances de l'Académie de définir les priorités et de confier ces grands thèmes aux Commissions concernées auxquelles le Comité de Suivi pourra apporter son aide.

Vous voyez, chers confrères, que les tâches du Comité de Suivi sont importantes et lourdes, mais avec votre confiance et vos conseils nous pourrons, je l'espère, contribuer à une *meilleure valorisation* des travaux de notre Académie.

Je vous remercie

*
* *

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 485-493, séance du 24 février 2009

CHRONIQUE HISTORIQUE

En 1927-1928, la dengue s'abattait sur la Grèce : les enseignements d'une épidémie

MOTS-CLÉS : DENGUE. GRÈCE. ÉPIDÉMIES. AEDES. VIRUS DENGUE. VIRUS CHIKUNGUNYA. ITALIE. ÉPIDÉMIOLOGIE

Lessons from the Greek dengue epidemic of 1927-1928

KEY-WORDS (Index medicus) : DENGUE. GREECE. DISEASE OUTBREAKS. AEDES. VIRUS DENGUE. CHIKUNGUNYA VIRUS. ITALY. EPIDEMIOLOGY

Claude CHASTEL *

RÉSUMÉ

La dengue avait déjà touché la Grèce en 1881, 1889, 1895-1897 et 1910, mais l'épidémie qui a frappé le pays, en 1927-1928, a été d'une ampleur et d'une gravité sans précédent. Plus d'un million de personnes ont été malades et environ 1500 en sont mortes. Cette épidémie a intéressé tout le pays et elle a évolué, dans le temps, en deux phases : au cours de la deuxième moitié de 1927, une première poussée relativement limitée et sans gravité particulière, suivie, à partir de juillet 1928, par une épidémie explosive qui a atteint son acmé au mois d'août, avant de décliner progressivement jusqu'en novembre. Lors de ce deuxième épisode, sont apparues des formes cliniques graves, parfois mortelles : hémorragiques, neurologiques, rénales, ainsi que de rares atteintes chez des femmes enceintes. Aedes aegypti *fut le seul moustique vecteur et le virus dengue type 1 a joué le rôle étiologique principal tant en 1927 qu'en 1928. L'intervention ultérieure du virus dengue type 2 et sa participation éventuelle à la pathogénie des formes cliniques graves, en 1928, restent discutées. Toutes proportions gardées, on peut établir un certain parallèle entre cette épidémie historique et celle, nettement moins grave, survenue en 2007 dans la région de Ravenne, en Italie du nord. Son responsable était le virus Chikungunya, importé d'Inde méridionale par un touriste infecté et elle a provoqué 249 cas autochtones. Le vecteur de cette épidémie italienne était* Aedes albopictus, *un moustique d'origine asiatique solidement implanté depuis quelques années dans plusieurs pays européens dont la France. L'Europe n'est donc pas à l'abri de nouvelles épidémies dues à des virus « exotiques », importés par des voyageurs contaminés dans d'autres régions du monde.*

* Membre correspondant honoraire de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Claude CHASTEL, même adresse, e-mail : chastelc@aol.com
Article reçu le 2 septembre 2008, accepté le 13 novembre 2008

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 485-493, séance du 24 février 2009

SUMMARY

Epidemics of dengue have occurred in Greece in 1881, 1889, 1895-1897 and 1910, but the outbreak which has affected this country in 1927-1928 has been of a peculiar severity and geographic extension. More than one million inhabitants were sick and about 1500 died. The outbreak extended to the whole Greek territory and evolved in two epidemics waves. The first one occurred during the second half of 1927, was not very extensive and relatively benign. The second wave, explosive, started on July 1928, reached its summit in August and then declined until November. During this second part of the outbreak severe clinical events were identified, such as hemorrhagic, neurological or renal disorders, along with infections during pregnancy. The mosquito Aedes aegypti *was the alone vector of the disease and dengue type 1 virus was the main etiological agent both in 1927 and 1928. The eventual activity of the dengue type 2 virus and its possible role in the pathogenesis of severe clinical forms of dengue, during 1928, remains unclear. Relatively speaking, it is possible to parallel this '' historical '' outbreak with the recent epidemic episode which appeared in 2007 in the Ravenne's area in northern Italy. This outbreak was caused by the Chikungunya virus after its importation from southern India by an infected traveller. There were 249 autochthonous registered cases but no severity nor death was observed. The local vector was* Aedes albopictus, *an invasive mosquito of Asian origin which has progressively invaded a number of European countries including France. Thus, Europe is now at risk to the emergence of outbreaks caused by '' exotic '' viruses imported by travellers returning from other parts of the world.*

INTRODUCTION

'' Febre dengue..., una entita morbosa que varca vittoriosa la porte d'Europa ''

(*T. Pontano, 1928*).

L'intrusion inopinée du virus Chikungunya (CHIK), dans la région de Ravenne, en Italie, durant l'été 2007 [1], où le moustique *Aedes albopictus*, implanté localement depuis plusieurs années, lui a servi de vecteur [2], a été un véritable choc pour les autorités sanitaires de la communauté européenne. En effet, l'Europe n'apparaissait plus à l'abri d'épidémies arbovirales venues de régions tropicales ou subtropicales de la planète. Ce constat inquiétant est malheureusement conforté par l'invasion, beaucoup plus progressive mais très efficace, de l'Europe occidentale, depuis 1998, par une autre arbovirose, le « bluetongue » ou fièvre catarrhale ovine. Même si cette maladie du bétail n'est pas, en principe, transmissible à l'homme, elle entraîne des pertes économiques considérables et elle a montré une remarquable adaptabilité, d'au moins 6 sérotypes différents de son virus, à de nouveaux écosystèmes (de la Corse à la Grande Bretagne) et à des *Culicoïdes* vecteurs autochtones [3-5]. Pour les virologistes travaillant sur les arboviroses humaines, c'est un modèle à méditer.

Dans la même optique, on a vu s'implanter en Scandinavie, en 1982, un *alphavirus* transmis par des moustiques, le virus Ockelbo, proche du virus Sindbis et, comme lui, générateur d'arthralgies [6]. En 2001, le virus Usutu, un *flavivirus* proche du virus West Nile, a gagné l'Europe Centrale [7, 8].

De plus, la menace d'invasion par des arbovirus « exotiques » ne date pas d'aujourd'hui. Aux XVIII^e^ et XIX^e^ siècles, la fièvre jaune, transportée des Amériques par des navires infectés, a touché à plusieurs reprises des ports européens [9]. Au siècle dernier (1927-1928), la dengue a massivement sévi à Athènes, au Pirée et dans le reste de la Grèce, infectant plus d'un million d'habitants et en tuant plus de 1 500 [10-14].

Huit décennies plus tard, le réexamen des faits et les enseignements que l'on peut en tirer, ne peuvent qu'être utiles, face à de nouvelles menaces épidémiologiques pour l'Europe.

PROGRESSION TEMPORO-SPATIALE DE L'ÉPIDÉMIE DE DENGUE EN 1927-1928

Ce n'était pas la première fois que la dengue frappait la Grèce. Elle l'avait été en 1881, en 1889 (en même temps que Constantinople et Smyrne), en 1895-1897 et en 1910 [12, 14, 15]. En 1927-1928, l'épidémie a évolué en trois temps :

— *une première poussée,* survenue au cours de la deuxième moitié de 1927, n'ayant atteint qu'une partie relativement limitée de la population, sans que l'on dispose de chiffres précis. Il s'agissait de cas bénins de dengue « classique ». Cet épisode s'est arrêté en octobre, avec l'apparition des premiers froids ;

— *quelques cas sporadiques*, au cours des premiers mois de 1928 ;

— *une deuxième poussée*, débutant en juin-juillet 1928, devenant rapidement explosive, atteignant son acmé en août. Elle fut caractérisée par l'apparition de **formes cliniques graves**, notamment hémorragiques, et d'une mortalité inhabituelle dans la dengue. Toute la vie publique fut désorganisée, les administrations ayant été lourdement touchées. Puis l'épidémie a décliné en septembre, pour se terminer en novembre, lors des premières journées fraiches, peu favorables à l'activité du moustique vecteur, *Aedes aegypti.* Jusque-là, celui-ci était très abondant partout en Grèce. Les statistiques de morbidité et de létalité, pour l'année 1928, ne donnent pas les mêmes chiffres. P. Copanaris [10] indique **755 365** cas et **1210** décès (1,56 pour 1000), tandis que J.P.Cardamatis [12] retient **959 884** cas et **1553** décès (1,61 pour 1000). Cette différence (~200 000 cas) montre bien les difficultés rencontrées pour chiffrer très exactement le nombre de sujets atteints, dans ce type d'épidémie [14]. De fait, si l'on tient compte de la poussée de 1927, non chiffrée, le total des malades a du très largement dépasser le million, pour l'ensemble de l'épidémie [16].

Sur le plan géographique, en 1928, la dengue s'est propagée à toute la Grèce continentale et à ses îles, des frontières de l'Albanie, de la Macédoine et de la Bulgarie au nord, à Corfou à l'ouest, à la Crête au sud, et à Lesbos, Chio, Samos et Rhodes à l'est. L'Attique, toutefois, fut la région la plus touchée [10, 14]. Comme en 1927, l'épidémie de 1928 a débuté à Athènes, dans la basse ville, plutôt insalubre

[10], s'étendant ensuite rapidement aux autres quartiers, partout où *Ae. aegypti* était abondant [10, 16]. En octobre 1927, la maladie aurait été introduite à Athènes par une malade venue de Syrie [13]. En septembre-décembre 1927, la dengue sévissait en Egypte [17] et en août 1928, elle touchait Tunis, avec propagation à l'Algérie et au Maroc [14]. Enfin, quelques cas ont été observés à Naples parmi les passagers de paquebots venant du Pirée [14]. À Brindisi, le commandant du port fut contaminé sur un bateau infecté provenant de Grèce [14], mais la dengue ne s'est pas propagée en Italie. Pour les pays limitrophes de la Grèce (Turquie, Bulgarie), on ne dispose d'aucune information épidémiologique.

PARTICULARITÉS CLINIQUES

La première poussée épidémique (1927), ne semble pas avoir été particulièrement grave sur le plan clinique [13]. Par contre, tous les auteurs sont d'accord sur le fait que la deuxième poussée (1928), numériquement et géographiquement la plus importante, a aussi été la plus virulente [10-14, 18, 19]. On vit apparaître, en même temps que les formes classiques, bénignes, de la dengue, des formes « inhabituelles » et souvent mortelles, en particulier chez les gens âgés ou présentant d'autres pathologies, mais pas uniquement.

Les formes hémorragiques. Elles furent observées à partir du mois d'août 1928, à l'acmé de l'épidémie. On a observé des éruptions cutanées pétéchiales, des épistaxis, des gingivorragies, des hémorragies digestives (hématémèse, mélaena), des ménométrorragies, de l'hématurie, plus rarement des hémoptysies (chez des tuberculeux) et des troubles circulatoires, avec hypotension. Elles furent responsables de nombreux décès.

À l'autopsie, le foie, le cœur et les reins étaient le siège de lésions dégénératives, tandis que l'estomac présentait des hémorragies sous-muqueuses. Plus rarement, les phénomènes hémorragiques intéressaient les méninges et l'encéphale [11, 12].

Sur le plan biologique, les malades étaient leucopéniques, avec une lymphocytose relative [10, 12] et le signe du lacet pouvait être positif [12].

Les formes rénales. L'albuminurie était pratiquement constante. Le plus souvent discrète et passagère, elle pouvait aussi être massive et évoluer vers l'insuffisance rénale sévère [13]. Les hématuries furent relativement fréquentes [13, 14, 15].

Les formes neurologiques. Elles furent très variées dans leur expression clinique. Outre les hémorragies cérébro-méningées déjà citées, des atteintes inflammatoires des méninges, de l'encéphale, du bulbe, de la moelle épinière et des nerfs périphériques furent décrites [11, 13, 14].

Pour l'ensemble des formes cliniques graves, la **létalité** fut estimée à 2-3 % [14], mais, dans le même temps, on observait aussi des formes frustes (quelques jours de fièvre, parfois sans éruption cutanée) soit totalement inapparentes (11, 13, 15, 18] dont l'existence et l'importance épidémiologique seront largement confirmées ultérieu-

rement. Il n'a malheureusement pas été établi de statistiques précises concernant la **fréquence relative** des différentes formes cliniques reconnues en 1928.

RETENTISSEMENT SUR LA GROSSESSE

Sur ce point, on dispose d'assez peu d'informations. J.P. Cardamatis [12] signale deux avortements survenus au 3e-4e mois de la grossesse, tandis que M.C. Macridi [13] estime que la dengue n'a pas présenté d'aspect clinique particulier chez la femme enceinte. Néanmoins, il fait état d'hémorragies utérines au cours des trois premiers mois de la grossesse, n'entraînant pas obligatoirement un avortement, ainsi que d'hémorragies graves du post-partum [13]. Pour lui, les avortements et la prématurité furent des phénomènes rares, et lorsque la mère fut infectée au moment de l'accouchement, les nouveau-nés supportèrent très bien leur maladie, car ils firent également la dengue [13]. La mère infectée allaitant son enfant pouvait aussi lui transmettre la dengue, mais là encore, la maladie du nourrisson était bénigne [13]. Cette impression de bénignité de la dengue chez la femme enceinte n'est pas confirmée par M. Sacorrafos [18] qui décrit deux cas d'interruption de la grossesse, avec enfant mort-né. La soi-disant bénignité de la dengue chez la femme enceinte n'est plus actuellement reconnue [20].

ÉTIOLOGIE

À l'époque on ne faisait pas encore bien la différence entre la dengue et la fièvre de trois jours (ou fièvre à papatacci), une autre arbovirose due à un *phlebovirus* et transmise par le phlébotome *Phlebotomus papatasi.* Ce petit diptère hématophage, proche de l'homme et de son habitat, était d'ailleurs abondant en Grèce, lors de l'épidémie de 1927-1928 [10, 12, 14]. Aussi, J.P. Cardamatis était-il persuadé de l'unicité nosologique des deux maladies [12]. Il pensait que le même virus pouvait provoquer la dengue lorsqu'il était transmis par *Ae. aegypti*, et la fièvre de trois jours, lorsqu'il l'était par *Ph. papatasi* [12]. Il fallut attendre les travaux du grand virologiste américain Albert B. Sabin, au cours de la deuxième guerre mondiale, pour que le problème soit définitivement résolu [21].

En réalité, comme l'ont démontré plusieurs enquêtes sérologiques rétrospectives [16, 22-25], il s'agissait bien, en 1927-1928, de dengue, maladie spécifique due à un *flavivirus* dont il existe 4 sérotypes : DEN 1, DEN 2, DEN 3 et DEN 4 [20].

Deux de ces enquêtes ont clairement démontré l'intervention du **sérotype DEN 1**, tant en 1927 qu'en 1928 [16, 22]. Mais les choses se sont compliquées lorsque des travaux ultérieurs ont aussi mis en évidence chez les résidents d'Athènes des anticorps dirigés contre le **sérotype DEN 2** [23-25]. Ainsi, Scott. B. Halstead et G. Papaevengelou pensent que DEN 2 a participé activement, en même temps que DEN 1, à la poussée épidémique la plus violente, celle de 1928 [23, 24]. Ces auteurs

y voient la confirmation de la théorie de l'immunisation séquentielle d'Halstead, expliquant alors l'apparition des formes hémorragiques. À l'opposé, pour Léon Rosen [25], DEN 2 n'a touché Athènes qu'un peu plus tard en 1928, l'apparition des formes hémorragiques s'expliquant par une plus grande virulence du virus DEN 1, exacerbée à l'acmé de l'épidémie (Août 1928) par une transmission accélérée et massive.

Il ne nous paraît pas possible de trancher entre les arguments des uns et des autres, le nombre de sérums étudiés étant faible. Il n'en demeure pas moins établi que cette épidémie était bien de la dengue et que son vecteur unique était *Ae. aegypti*. Les travaux réalisés à l'époque par Georges Blanc [26], à l'Institut Pasteur d'Athènes, allaient d'ailleurs, déjà, dans ce sens.

CE TYPE D'ÉPIDÉMIE PEUT-IL SE REPRODUIRE, ACTUELLEMENT EN EUROPE ?

Avec une telle ampleur et une telle gravité, il ne semble pas. Néanmoins, une poussée localisée de dengue ou d'infection à virus CHIK, comme ce fut le cas en Italie, durant l'été 2007, n'est certainement pas à exclure. *Ae. albopictus* est maintenant très largement implanté en Europe du sud et il peut transmettre aussi bien le virus CHIK que les quatre sérotypes du virus de la dengue [27]. De plus, il existe plusieurs points communs entre l'épidémie historique d'Athènes et celle de la région de Ravenne, beaucoup plus discrète, avec 249 cas autochtones recensés :

— dans les deux cas, c'est un malade qui a introduit le virus à partir d'un pays où sévissait une épidémie. C'était le cas en **Syrie**, pour la dengue en 1927, et ce fut aussi le cas pour l'**Inde méridionale** où, en 2007, une très forte épidémie de CHIK (~1,5 million de cas) s'était développée [1], à la suite d'ailleurs de l'épidémie de l'Océan Indien en 2004-2007 ;

— la présence sur place, en grande abondance d'un vecteur efficace, *Ae. aegypti* en Grèce [13], et *Ae.albopictus*, en Italie, où il était implanté depuis plusieurs années [28] ;

— des populations réceptives au virus importé, DEN 1 en Grèce où la dernière épidémie de dengue remontait à 1910 [14, 15] et le virus CHIK en Italie, cet *alphavirus* n'ayant jusque là jamais infecté l'Europe ;

— des autorités sanitaires qui dans les deux cas n'étaient pas vraiment prêtes à faire face à de tels évènements.

Il convient donc d'être extrêmement vigilant dans l'avenir, en poursuivant et en améliorant encore la **surveillance épidémiologique**, que ce soit dans notre pays [29, 30] ou dans le reste de l'Europe [31-33]. En effet, bon an mal an, plusieurs centaines de cas d'arboviroses « exotiques » sont importés en Europe.

Ainsi, entre janvier 1999 et décembre 2002, 483 cas de **dengue** dont 13 cas de dengue hémorragique ont été importés en Europe, conséquence de l'accroissement continu du tourisme international [32]. Pour la période 2003-2005, 219 cas supplémentaires ont été répertoriés, avec une fréquence plus élevée (11 % des cas) de formes graves, hémorragiques [33]. En France métropolitaine, en 2005 et 2006, ce sont respectivement 236 et 241 cas qui ont été introduits, principalement en Île de France et dans la région Alpes-Côte d'Azur, cette dernière hébergeant *Ae. albopictus* [30]. Ces malades provenaient, pour l'essentiel, des Antilles françaises.

Quant aux **infections à virus CHIK**, l'Institut de Veille Sanitaire a fait état de **898** cas recensés sur notre sol durant l'épidémie de la Réunion (2005-2007). Ceux-ci étaient répartis sur tout le territoire métropolitain, mais surtout en Île de France et dans la région marseillaise où une importante communauté comorienne est installée [29]. En Allemagne, Belgique, Suisse, Danemark et Pologne, ce sont **183** touristes qui ont été infectés dans l'Océan Indien, au cours de la même épidémie [33].

Plus anecdotique, peut apparaître l'importation en Europe, en 2006, du virus **West Nile** (WN), lorsqu'un missionnaire, atteint d'une forme neurologique de la maladie, a été rapatrié du Nicaragua sur Madrid [34]. En réalité, cet incident mineur est très révélateur de l'**extraordinaire mobilité internationale**, rançon de la mondialisation, dont font actuellement preuve de nombreux virus, plus ou moins « exotiques » [35]. Le virus WN s'est implanté dans les Amériques, en 1999, en provenance du Moyen-Orient [35], pour revenir maintenant vers l'Ancien monde, moins de 10 ans après avoir franchi l'Atlantique !

CONCLUSION

L'accroissement continu du trafic aérien international, en multipliant pour les voyageurs les occasions d'être infectés par des virus exotiques, entraîne l'importation continue, sous nos climats, d'agents pathogènes auxquels nous n'étions pas habitués. Parallèlement, les changements climatiques, l'urbanisation envahissante et de nombreuses négligences des services sanitaires, favorisent chez nous la diffusion et le développement rapide de moustiques vecteurs dangereux. On doit donc craindre, pour l'avenir, l'apparition en Europe comme en France, d'épidémies dues à des virus venus d'autres régions de la planète. En juin 2008, le Ministère de la Santé déclare que : « Compte tenu de la présence du vecteur *Aedes* et du risque de dissémination, le risque de déclanchement d'une épidémie de Chikungunya, à partir de cas importés en France métropolitaine et dans les départements français d'Amérique, est **réel** » [36]. C'est aussi le cas pour la dengue, dans notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

[1] European Centre for disease prevention and control — Mission report Chikungunya in Italy. Joint ECDC/WHO visit for a European risk assessment (17-21 sept. 2007).

[2] Bonilauri P., Bellini R., Calzolari M. *et al.* — Chikungunya virus in *Aedes albopictus*, Italy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, *14*, 852-854.

[3] Sailleau C., Bréard E., Gerbier G. *et al.* — Épidémiologie descriptive et moléculaire de la bluetongue en Corse en 2004. *Épidemiol. santé anim.,*2004, *48*, 9-14.

[4] Enserink M. — Exotic disease of farm animals tests Europe's responses. *Science*, 2008, *319*, 710-711.

[5] Saegerman C., Berkvens D., Mellor P.S. — Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, *14*, 539-544.

[6] Espmark A., Niklasson B. — Ockelbo disease in Sweden: epidemiological, clinical, and virological data from the 1982 outbreak. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 1984, *33*, 1203-1211.

[7] Weissenböck H., Kolodziejek A., URL H. *et al.* — Emergence of Usutu virus, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, *8*, 652-656.

[8] Bakonyi T., Erdelyi K., Ursu K. *et al.* — Emergence of Usutu virus in Hungary. *J. Clin. Microbiol.* , 2007, *45*, 3870-3874.

[9] Chastel C. — History of Public Health: Yellow fever, historical. In *Encyclopedia of Public Health* (Elsevier Publ.), Londres, 2008.

[10] Copanaris P. — L'épidémie de dengue en Grèce au cours de l'été 1928. *Off. Internat. Hygiène Publique.,*1928, *20*, 1590-1601.

[11] Pontano T. — La pandemia di Dengue in Atene. *Il Policlinico,*1928, *25*, 2143-2155.

[12] Cardamatis J.P. — La dengue en Grèce. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1929, *22*, 272-292.

[13] Macridi N.G. — L'épidémie de dengue à Athènes. Rapport soumis au Ministère de l'Hygiène de Grèce. *Rev. Hyg. Med. Prév.* , 1929, *51*, 241-267.

[14] Mac Kenzie. — Épidémie de dengue en Grèce. *Rev. Hyg. Méd. Préventive*, 1929, *51*, 356-369.

[15] Livierado S., Vagliano M. — La dengue en Grèce. Études clinique, anatomo-pathologique et biologique. *Paris Médical*, 1929, *71*, 557-562.

[16] Theiler M., Casals J., Moutousses C. — Étiology of the 1927-1928 epidemic of dengue in Greece. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, *103*, 244-246.

[17] Kamal H. — The 1927 epidemic of dengue in Egypt. *Brit. Med. J.*, 1928, Nº 3521, 1104-1106.

[18] Sacorrafos M. — Étude clinique sur la dengue (pandémie d'Athènes du mois d'août 1928). *La Presse Méd.*, 1928, *36*, 1269-1270.

[19] Apostolides C., Chaniotis N., Hadjissarantos D., Frankdiakis G. — Étude clinique sur l'épidémie de dengue d'Athènes en été 1928. *Paris Médical*, 1929, *71*, 449-460.

[20] Chastel C. — Dengue. In C. Ripert *Épidémiologie des maladies parasitaires.*4. *Affections provoquées ou transmises par les arthropodes.* (Éditions Médicales Internationales, Lavoisier Édit.) 2007. pp. 423-471.

[21] Sabin A.B. — Recent advances in our knowledge of dengue and sandfly fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* , 1955, *6*, 198-207.

[22] Pavlatos M., Gordon Smith C.E. — Antibodies to arthropod-borne viruses in Greece. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1964, *58*, 422-424.

[23] Papaevangelou G., Halstead S.B. — Infections with two dengue viruses in Greece in the 20th century ; did dengue hemorrhagic fever occur in the 1928 epidemic? *J. Trop. Med. Hyg.*, 1977, *80*, 46-51.

[24] Halstead S.B., Papaevangelou G. — Transmission of dengue 1 and 2 viruses in Greece in 1928. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 1980, *29*, 635-637.

[25] Rosen L. — Dengue in Greece in 1927 and 1928 and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: new data and a different conclusion. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1986, *35*, 642-653.

[26] Blanc G. et Caminopetros J. — Recherches expérimentales sur la dengue. *Ann. Inst. .Pasteur*, 1930, *44*, 367-436.

[27] Mitchell C.J. — Geographic spread of *Aedes albopictus* and potential for involvement in arbovirus cycles in the Mediterranean basin. *J. Vect. Ecol.*, 1995, *20*, 44-58.

[28] Romi R. — *Aedes albopictus* in Italy : an underestimated health problem. *Ann. Ist. Super. Sanita*, 2001, *37*, 241-247.

[29] InVS. — Cas de Chikungunya importés en métropole durant l'épidémie à la Réunion. Bilan de la surveillance à partir de données de laboratoire : 1er avril 2005-31 janvier 2007 (Point au 22 mars 2007), 1-7.

[30] Ledrans M., Dejour Salamanca D., Tarantola A., Couturier E. — La surveillance des arboviroses d'importation en France métropolitaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2008, *101*, 279.

[31] Wichman O., Mühlberger N., Jelinek T. — Dengue — The underestimated risk in travellers. *Dengue Bull.*, 2003, *27*, 126-137.

[32] Wichman O., Gascon J., Schunk M. *et al.* — Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J. Infect. Dis.*, 2007, *195*, 1089-1096.

[33] Panning M., Grywna K., van Esbroek M. *et al.* — Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, *14*, 416-422.

[34] Maillo B.M., Lopéz-Vélez R., Norman F. *et al.* — Importation of West Nile virus infection from Nicaragua to Spain. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, *14,* 1171-1173.

[35] Chastel C. — Les virus bougent: périls planétaires. *Bull. Acad. Natle. Méd.* 2007, *191*, 1563-1577.

[36] INPES/InVS — Dossier spécial Chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir. *Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la vie associative*, juin 2008, 23 pages.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 495-498

VIE DE L'ACADÉMIE

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du 10 février 2009

Philippon Jacques, Poirier Jacques. — *Joseph Babinski, a biography*. 1 volume, 453 pages, Oxford University Press, 2009.

Oxford University Press publie, en anglais, une biographie de l'inventeur du signe de l'orteil. L'hommage rendu à ce maître de la neurologie clinique par Jacques Philippon et Jacques Poirier est le bienvenu au moment où l'imagerie triomphante tend à reléguer l'art de la sémiologie au rang des accessoires.

Lors du cent cinquantième anniversaire de la naissance de Joseph Babinski, Jacques Philippon nous a montré comment la personnalité de Jean Baptiste Charcot avait séduit le jeune médecin et l'avait converti à la spécialité naissante. Témoin et acteur du spectacle de la grande hystérie, l'interne dont la médaille d'argent couronnait une sérieuse formation à la discipline anatomo-clinique, s'obstina à chercher les signes objectifs d'une lésion du système nerveux. Le signe de Babinski ne fut qu'une étape dans la sémiologie des réflexes et des désordres moteurs. La distribution des troubles sensitifs fut discutée en fonction de la topographie des nerfs et des voies centrales. La sémiologie du cervelet fut explicitée grâce à l'appui d'un vocabulaire créé pour la circonstance. La signification des anomalies pupillaires fut précisée. Cette démarche concrète confirmait la place de la neurologie parmi les spécialités médicales dont elle partageait les méthodes.

Les frontières de la pathologie organique se trouvant définies, les manifestations hystériques perdaient consistance en même temps que s'affirmait l'influence de la suggestion dans leur déterminisme. Le terme pithiatisme fut inventé pour rendre compte de l'effet favorable de la persuasion. Son adoption coïncida avec une quasi-disparition de la grande hystérie.

En affinant le diagnostic topographique des lésions de la moelle épinière puis de celles du cervelet et des hémisphères, une sémiologie sans défaut rendit possible l'avènement de la neurochirurgie en un temps où l'imagerie n'était d'aucun secours. Thierry de Martel et Clovis Vincent se sont reconnus comme les élèves de Babinski voyant en lui le promoteur de la spécialité en France.

Le personnage est entré dans la légende. Jacques Poirier a campé devant nous ce blond géant aux yeux bleus, peu loquace, voire obstinément muet, acharné au travail, scrupuleux et tourmenté par le doute, célibataire vivant en symbiose avec son

frère connu sous le pseudonyme d'Ali Bab, entretenant une relation conviviale avec ses élèves et un cercle restreint d'amis indéfectibles.

Au-delà des prémisses dont ils nous ont gratifiés, les auteurs ont voulu faire de cette biographie une œuvre d'historien. C'est l'histoire d'un fils d'émigrés qui, tout en restant fidèle à ses racines, fait la conquête de son pays d'adoption, s'imposant dans un milieu où la sélection est des plus sévère au point de devenir un des représentants universellement connus de la discipline. Avec l'exposé détaillé de la course d'obstacles que représentait l'enchaînement des concours, de l'externat au médicat des hôpitaux, c'est l'histoire d'une époque révolue de la médecine hospitalière qui est sauvée de l'oubli. La spécialisation d'un service de médecine, « de l'autre côté du mur », à l'initiative d'un médecin des hôpitaux non pourvu d'un titre universitaire prend place dans la relation des premiers pas de la neurologie aux mains des successeurs et des élèves de Charcot, histoire mouvementée dont la fondation de la Société de Neurologie de Paris, puis celle de la Revue neurologique, ont marqué les étapes.

Hommage à un des fondateurs de la Neurologie, précieuse contribution à la connaissance de son temps, l'ouvrage constitue aussi la plus accomplie des sources bibliographiques. Au terme d'un travail de bénédictin, les auteurs ont rassemblé non seulement la totalité des publications de Babinski mais également toutes ses interventions mentionnées dans les compte rendus de Sociétés savantes. Il en est de même pour l'ensemble des écrits consacrés à la vie de Joseph Babinski, sans oublier Ali Bab.

Suivant qu'il intervenait devant la Société médicale des Hôpitaux ou devant la Société de Neurologie, Babinski confiait ses travaux aux Bulletins et Mémoires de la Société ou à la Revue neurologique, plus de deux cent-cinquante références dans l'un et l'autre cas. En cette époque heureuse, il n'était pas nécessaire de publier en anglais pour faire connaître ses travaux ni de s'appuyer sur un indice de citations pour mesurer sa notoriété.

Jean Cambier

Séance du 17 février 2009

Picard J.D.(sous la direction de) — *Les prix Nobel de pensée française.* Préface de Jacqueline de Romilly, 2008. 573 p.

Si on consulte à la Bibliothèque de l'Académie la liste des ouvrages de notre confrère Jean-Daniel Picard, on constate que ses talents d'écrivain se sont tout d'abord exercés dans sa spécialité, la radiologie, dans des domaines très variés : le sein, les vaisseaux, les lymphatiques, puis ce fut la description des anciennes pharmacies

d'hôpitaux avec ce magnifique livre sur les apothicaireries, pour en venir à celui que j'ai l'honneur de vous présenter : les prix Nobel de pensée française.

Pourquoi ce terme de « pensée française » ?

Jean-Daniel Picard nous explique que ce terme été retenu parce que la notion de nationalité française exclusive (qui concerne tout de même soixante et une biographies sur les soixante-quatorze figurants dans le livre) lui est apparue complexe et souvent difficile à définir. Il cite des noms dont la nationalité n'est pas uniquement française (Marie Curie, Metchnikoff, Bergson) mais il a retenu comme le dit Jacqueline de Romilly dans sa magnifique préface « ce sont ceux qui touchent de près à la France et à la culture française ». Et l'on ressent une certaine fierté lorsqu'on constate que sur les quelques huit cents Prix Nobel, près d'un dixième répondent à cette définition.

Dans cet ouvrage collectif chaque lauréat fait l'objet d'une biographie richement illustrée (rassemblée dans sa presque totalité par Jean-Daniel Picard) et rédigée soit par le lauréat lui-même, ou par un de ses amis, parent, disciple, pour trente et une d'entre elles par Jean-Daniel Picard et quatre par Jacqueline Zorlu.

Elles sont exposées en suivant la classification des Prix Nobel :

Paix — Littérature — Médecine — Physique — Chimie — L'économie y a été ajoutée en 1968.

On remarquera qu'Alfred Nobel n'avait pas voulu y inclure les mathématiques ce qui avait entraîné ultérieurement l'institution de la médaille Fields ainsi que du prix ABEL.On constatera aussi que seulement tois femmes représentent le génie féminin, Marie Curie, sa fille Irène et enfin tout récemment Françoise Barré-Sinoussi.

Dans ce livre destiné au grand public il n'y a pas de liste distincte des membres de l'Académie nationale de médecine qui ont obtenu cette distinction. La voici :

En Médecine :

Alphonse Laveran — Illya Metchnikoff — Alexis Carrel — Charles Richet — Jules Bordet — Charles Nicolle — Corneille Heymans — Albert Claude — Roger Guillemin — Jean Dausset — Luc Montagnier

En physique :

Georges Charpak

Par ailleurs il faut noter que cinq Académiciens ont écrit une biographie complète :

René Kuss sur Alexis Carrel
Gabriel Richet sur Charles Richet
René Mornex sur Roger Guillemin
Marc Girard sur Françoise Barré-Sinnoussi

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 495-498

Yves Chapuis sur Jean Perrin
Charles Laverdant sur Aphonse Laveran

Cet ouvrage de près de six cents pages n'est pas une compilation rébarbative mais un livre passionnant. Et comme le dit si bien Jacqueline de Romilly : « toutes ces vies réunies de 1901 aux toutes premières années du XXIe siècle apparaissent, quand on les voit aussi rapprochées, comme des réussites et des créations dans des domaines bien divers, mais proclamant une seule et même idée : celle de la grandeur de l'homme ».

Je souhaite que ce livre entraîne pour le rédacteur principal et ses collaborateurs des droits d'auteurs importants : ils seront en effet intégralement reversés à l'Institution Nationale des Invalides.

Jean NATALI

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 499-510, séance du 24 février 2009

CONFÉRENCE

Place de la réflexion philosophique dans la décision médicale

Mots-clés : Éthique. Décision médicale. Émotions. Autonomie. bienfaisance. Non-malfaisance. Équité. Respect. Crainte. Compassion. Angoisse. Révision émotionnelle.

Pierre LE COZ *

RÉSUMÉ

Lorsque nous respectons le choix d'une personne, que nous nous soucions d'améliorer la qualité de sa vie tout en évitant de lui infliger un mal pour parvenir à ce bien, notre conduite reflète notre attachement à trois valeurs fondamentales : le respect de l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance. Cependant, dans la réalité concrète, il n'est pas toujours possible d'incarner ces trois valeurs simultanément. L'éthique est la réflexion suscitée par une tension entre nos valeurs. On nomme « délibération » le moment au cours duquel nous réfléchissons pour savoir comment nous allons hiérarchiser nos valeurs et éventuellement assumer le sacrifice de l'une d'entre elles pour concrétiser les autres. Si la délibération fait appel à nos capacités d'argumentation, elle n'est cependant pas purement rationnelle. La discussion en éthique n'est pas une démonstration mathématique. Elle mobilise les ressources de la sensibilité. Dans les délibérations, les sentiments et les émotions jouent un rôle déterminant. Certains philosophes insistent sur le rôle du respect (Kant), d'autres sur la compassion (Rousseau, Schopenhauer), d'autres encore sur la crainte (H. Jonas). Lorsque les émotions tirent notre décision dans des directions opposées, nous éprouvons de l'angoisse. Bien que, par définition, l'angoisse désigne une émotion pénible à supporter, elle est bénéfique à l'éthique car elle nous oblige à nous ouvrir aux autres pour consulter leurs opinions. L'angoisse nous pousse à demander conseil à des tiers et à passer en revue plusieurs scénarios avant de nous résoudre à l'action. Se produit de la sorte une révision émotionnelle qui débouchera sur une solution de compromis. Le compromis est une tentative pour concrétiser simultanément deux valeurs qui semblaient inconciliables au premier abord. Ainsi, dans l'annonce d'une mauvaise nouvelle, plutôt que de trancher entre les valeurs de loyauté et d'humanité, de respect de l'autonomie et de bienfaisance, le compromis s'efforce de les conjuguer.

* Philosophe, Vice-président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) 7, rue Saint-Georges, 75009 Paris

Tirés à part : Monsieur Pierre Le Coz, même adresse, e-mail : lecozpierre@orange.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 499-510, séance du 24 février 2009

INTRODUCTION

La plupart des décisions médicales n'appellent pas de réflexion éthique. Les critères qui les rendent efficaces et moralement satisfaisantes pour le patient autant que pour le praticien sont le respect du code de déontologie, le savoir-faire, la compétence technique, l'application des recommandations de bonnes pratiques et des protocoles validées par les autorités compétentes.

Cependant, en présence de certains choix difficiles, les médecins ressentent parfois le besoin de partager leurs cas de conscience avec des tierces personnes, issues du monde des sciences humaines. Le dialogue entre médecins et philosophes peut s'avérer fructueux lorsqu'ils échangent sur ce qu'ils ont en commun en tant qu'êtres humains : les émotions et les valeurs. Bien qu'elles ne soient pas médicales, ces deux composantes font partie du processus décisionnel.

La qualité du dialogue suppose que le philosophe puisse prononcer une parole accessible, qu'il use d'une terminologie qui ne requiert pas une compétence technique et conceptuelle particulière. Elle suppose également que l'éthique soit rationnelle, c'est-à-dire que la délibération collégiale soit balisée de façon méthodique par quelques principes éthiques simples, clairs et définis à l'avance.

LES VALEURS

L'éthique doit être rationnelle et universelle

Lorsque l'on consulte des ouvrages ou des articles en éthique, on est parfois saisi de vertige face à l'abondance des références utilisées par leurs auteurs : « consentement libre et éclairé », « respect de la vie humaine », « respect de la dignité », « principe de non-patrimonialité », « principe d'indisponibilité du corps humain », « devoir de non-abandon », « devoir de confidentialité », « règle de proportionnalité des soins », etc. Cette multiplicité de normes et de règles en tous genres (déontologiques, éthiques, juridiques) présente l'inconvénient de jeter la confusion dans nos esprits. Comment se repérer dans ce maquis normatif ? A quel sacro-saint principe devons-nous nous vouer pour disposer d'un fil conducteur qui pourrait orienter la discussion?

L'éthique ne saurait être une affaire d'experts capables de réciter un chapelet de règles et de textes. Par bonheur, il n'existe pas d' « éthiciens » en France. L'éthique doit demeurer une discipline ouverte et accessible à tous, aux acteurs des sciences médicales et humaines, aux patients et aux citoyens. A l'heure de l'internet et de mondialisation, il ne doit pas il y avoir d'éthique franco-française. La France doit participer au débat éthique à l'échelle internationale. En un mot, il est indispensable que l'éthique puisse s'ordonner sur la base de principes universels et en nombre restreint.

Le rôle des principes en éthique

Quels pourraient être ces principes directeurs dont la valeur éthique serait admise par tous ? Si nous explorons la littérature bioéthique internationale, nous constatons qu'il existe des constantes, quels que soient les us et coutumes des pays, les croyances philosophiques ou religieuses des uns et des autres. Nous trouvons toujours (au moins implicitement) des références à l' « autonomie », à la « bienfaisance », à la « non-malfaisance » et à l' « équité ».

Ces quatre invariants éthiques ont été identifiés et thématisés pour la première fois, il y a trois décennies, par T.L Beauchamp et J. Childress dans un ouvrage devenu incontournable depuis: *Principles of Biomedical Ethics* [1]. Extraits du bariolage infini des cultures à l'échelle mondiale — ces quatre principes cardinaux ne sont pas des ouvre-boîtes universels. Leur vocation n'est pas de résoudre les problèmes d'éthique, comme s'il suffisait de les appliquer pour être dispensé d'avoir à délibérer. Les principes éthiques jouent simplement un rôle de repérage qui permet d'éviter à la discussion de se fourvoyer.

Le terme « principe » évoque celui de « valeur ». Un principe formalise une valeur, il lui donne un contour verbal. La notion de « valeur » est intuitive, subjective et imprécise ; elle s'éprouve plus qu'elle ne se prouve. On peut la rapprocher d'autres notions telles que « référence », « idéal » « étalon de mesure ». En conceptualisant les valeurs, en les formalisant en « principes », on peut leur donner un sens plus facile à partager dans un dialogue. Le sens des quatre principes de l'éthique pourrait être explicité de la façon suivante :

- ***Autonomie :***

S'engager à faire participer le patient au processus décisionnel

- ***Bienfaisance :***

Accomplir au profit du patient un bien qu'il puisse reconnaître en tant que tel

- ***Non-malfaisance :***

Épargner au patient des préjudices ou des souffrances qui ne feraient pas sens pour lui (ce principe fait écho à l'antique maxime hippocratique « D'abord ne pas nuire »)

- ***Équité :***

Partager entre tous les patients les ressources disponibles (ressources en temps, en argent, en énergie).

L'éthique n'est ni la morale ni la déontologie

L'éthique désigne la réflexion qui naît du conflit entre ces valeurs. Un exemple très actuel concerne le don d'organes entre vivants, le bien de l'un pouvant entraîner un

mal pour l'autre. Comment être bienfaisant avec l'un sans être malfaisant avec l'autre? Celui qui est sollicité est-il réellement respecté dans son « autonomie » de décision ? C'est dans ce genre de situation difficile où il ne parait pas possible de concrétiser un principe sans prendre le risque d'en sacrifier un autre que l'on parle de « cas de conscience ».

En général, dans l'exercice quotidien de la médecine, assez peu de problèmes éthiques se posent dans la mesure où le praticien parvient à intégrer les principes éthiques parmi les critères de sa décision sans que l'un ne porte ombrage à l'autre. Ainsi, lorsqu'un enfant fait une chute qui nécessite de lui recoudre le cuir chevelu, nous considérons que le médecin agit conformément au respect de l'autonomie, à ses devoirs de bienfaisance et de non-malfaisance, dans la mesure où il œuvre pour une cicatrisation de la blessure en épargnant une souffrance inutile au moyen d'un antalgique. Si l'enfant souffrait (sans justification autre que de lui « faire comprendre qu'il doit faire attention... ») au moment de l'intervention, le principe de bienfaisance aurait été respecté mais le principe de non-malfaisance inopportunément sacrifié.

Inversement, c'est aussi parce que certaines pratiques bafouent radicalement ces trois principes éthiques que nous les condamneront fermement et spontanément. Ainsi en va-t-il du rite de l'excision. Aucune des valeurs auxquelles nous sommes attachées (respect de l'autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, équité) ne plaident en faveur de cette pratique culturelle. On imagine mal le Comité d'éthique réfléchir sur la question de savoir si l'excision pourrait être admise, en certaines circonstances, pour quelque motif que ce soit. Lorsqu'il n'y a pas de conflit entre les principes, que ceux-ci convergent tous dans la même direction et en faveur de la même décision, il semble que nous ne soyons plus dans le champ de l'éthique mais plus prosaïquement sur le terrain de la *morale*. La morale est un ensemble d'obligations qui s'imposent catégoriquement. La *déontologie* est également un système d'obligations morales et impératives mais déclinées dans un corps de profession. Par exemple, l'application du secret médical ne relève pas de l'éthique mais de la déontologie. Sans le respect inconditionnel de la confidentialité, il n'y aurait même plus de médecine.

LES ÉMOTIONS

Éthique et métaphysique : d'où vient notre attachement aux grands principes de l'éthique ?

Aux yeux d'une grande partie de la population planétaire, la réponse à cette question est à chercher du côté d'un Etre suprême et Transcendant. De ce point de vue « théologique », nous sommes attachés à des Valeurs universelles parce que Dieu les a implantées dans notre cœur et dictées à des représentants de sa Volonté. Dans l'optique majoritaire des traditions monothéistes, le Créateur a consigné les

valeurs auxquelles nous tenons dans un texte sacré (Bible, Coran, etc.). L'égale valeur que Dieu accorde à ses créatures implique non seulement le devoir de non-malfaisance (ne pas nuire) et de charité (accomplir le bien de son prochain) mais encore le respect de l'autonomie de chacun et le devoir de partager entre temps selon ses besoins (équité).

Les limites de cette explication de l'origine des principes éthiques (et de la valeur que nous leur attribuons) sont assez immédiates : tous les hommes ne croient pas en Dieu. Dans un système d'organisation sociale laïque et moderne, on ne peut concevoir une délibération en éthique qui supposerait déjà à l'avance que l'on s'assure que tous les participants croient en Dieu.

La question se pose toutefois de savoir si le fait de refuser aux valeurs un fondement transcendant, une origine divine, ne conduit pas à les affaiblir. « Si Dieu n'existe pas alors tout est permis » s'exclame le personnage d'un roman de Dostoïevski. L'athéisme déboucherait ainsi sur le relativisme : « à chacun sa morale ». Ce fut la conviction de Nietzsche. L'apologie de la « Volonté de Puissance » chez ce penseur allemand du XIX^e^ siècle est directement liée à son athéisme. Selon lui, dans la mesure où Dieu n'existe pas, les valeurs auxquelles nous accordons naïvement une portée universelle sont en réalité des inventions de la « caste sacerdotale » [2].

Cette idée fera son chemin. Nombre de nos contemporains seraient volontiers prêts à admettre que nos valeurs sont « occidentales » ; elles sont le pur produit d'un héritage religieux contingent, l'effet délétère d'une tradition judéo-chrétienne que Nietzsche appelle « morale du troupeau » (à laquelle cet auteur préfère une troublante « morale des forts » [2]).

Après le désastre des deux guerres mondiales du siècle dernier, marqué par le fantasme mortifère de l'Homme nouveau (variante du « Surhumain »), il est difficile de ne pas ressentir une certaine perplexité en lisant l'œuvre de Nietzsche lorsqu'il nous propose de « créer de nouvelles valeurs » [2]. En quoi consistent au juste ces « nouvelles » valeurs ? Et pourquoi ces nouvelles valeurs auraient-elles plus de valeur que les anciennes ? « Périssent les faibles et les ratés ! » [3] écrit Nietzsche, sans ambages, dans une œuvre qui se veut l'annonce d'une nouvelle morale qui prendrait la place de la vieille et culpabilisatrice « morale judéo-chrétienne ».

Le bilan de l'histoire du XX^e^ nous incline à plus de prudence et d'humilité. Même un non-croyant pourra admettre sans peine que les grandes valeurs promues par les traditions religieuses méritent d'être respectées et préservées. Le surhumain ressemble trop à l'inhumain.

La valeur des principes éthiques auxquels nous tenons nous est révélée par les émotions

— ***Nous limiter aux seuls phénomènes affectifs***

Nous ne sommes pas obligés de résoudre la question métaphysique de savoir si Dieu existe pour essayer de trouver des solutions à nos problèmes d'éthique. Nous

n'avons pas besoin de savoir si oui ou non valeurs sont le produit du cerveau comme le veulent les matérialistes. Pour parvenir à un consensus entre spiritualistes et matérialistes, entre croyants et athées, nous pouvons adopter une attitude « phénoménologique » c'est-à-dire nous en tenir aux phénomènes, à ce que nous percevons au dehors ou à l'intérieur de nous-même (en grec, « *phenomenon* » veut dire « ce qui se manifeste », « ce qui se révèle »). Il suffit d'être réceptif au message que nous révèlent nos émotions, à ce que nous ressentons dans notre chair en présence de la souffrance d'autrui. Les valeurs se révèlent à nous à travers des émotions, au rang desquelles la compassion joue un rôle central.

— ***Émotions et sentiments***

Bornons-nous à une définition sommaire de l'émotion. C'est un état psychique éprouvé en présence d'une situation inédite qui provoque en nous une réaction affective. Cet événement intime se produit à quelques reprises au cours d'une même journée. Nous vivons en permanence sous le régime de *sentiments* qui constituent une sorte de nappe affective sur fond. L'émotion, à proprement parler, constitue un différentiel d'intensité dans la continuité paisible de cette vie affective, une sorte de déchirure dans le tissu des sentiments. Elle marque une discontinuité par rapport au sentiment, qui est plus calme, moins soudain et moins intense.

Une émotion renferme une impulsion à réagir, telle que fuir ou attaquer. Elle ne va jamais sans un changement dans le corps : augmentation du rythme cardiaque, de la pression sanguine, tremblement des mains, etc. Certains de ces changements corporels préparent à des actions d'adaptations quasi-instinctives (les jambes qui se disposent à la fuite lors de la peur, la main qui se lève lors de la colère, etc.). Les émotions servent aussi à communiquer aux autres ce que nous ressentons.

Ajoutons que parmi les émotions, on a coutume d'isoler six émotions *primaires* qui sont ressenties par les animaux comme par l'homme : peur, colère, tristesse, joie, surprise, dégoût. Les émotions primaires sont généralement considérées comme faisant partie du processus de sélection naturelle. L'homme se distingue en partie des autres animaux par sa capacité à maîtriser ses émotions et se projeter dans l'avenir, ce qui fait naître d'autres émotions (la crainte du châtiment par exemple). Il peut retenir la main qui va frapper ou la peur qui incline à prendre la fuite.

Les autres émotions sont dites *secondaires* car elles résultent d'un processus d'acquisition qui est en rapport avec le milieu culturel. On peut citer l'envie, la culpabilité, la honte, la haine, la jalousie, le soulagement, la fierté, l'amour, la gratitude ou le respect.

— ***Les émotions nous mettent en relation avec nos valeurs***

Du point de vue de l'éthique, ce qui nous intéresse n'est pas tant de savoir quelles sont les émotions qui sont *primaires* ou *secondaires* mais quelles sont celles qui peuvent nous amener à nous révéler nos valeurs. Certaines émotions n'ont pas de

portée éthique directe. Elles peuvent même provoquer des effets contraires à l'éthique, comme la colère par exemple. Pour autant, même la colère peut avoir une vertu éthique lorsqu'elle nous informe sur les valeurs auxquelles nous tenons. Elle a une signification indéniablement éthique quand elle revêt la forme d'une indignation. Je me mets en colère parce que l'autre est humilié et cette colère me révèle à moi-même l'importance que j'accorde à la valeur du respect de la dignité des personnes. Mon émotion fait comprendre à l'autre, à celui qui a déclenché cette colère, qu'il a trahi une valeur éthique qui me parait fondamentale. A travers l'émotion de la colère, ce n'est pas seulement l'autre mais moi- même qui me trouve informé de mon attachement à cette valeur.

— *L'ambivalence des émotions*

L'exemple de la colère montre que les émotions sont souvent ambivalentes. Elles nous mettent sur la route des valeurs mais elles peuvent aussi nous égarer. Ce n'est pas tant l'émotion en elle-même qui est susceptible d'obscurcir notre discernement que son intensité. L'intensité d'une émotion l'empêche d'être accessible à sa révision par une autre émotion. C'est notamment l'intensité de la colère qui rend si difficile sa révision par une autre émotion. Plus une émotion résiste à sa révision, moins elle a de chance d'avoir une valeur sur un plan éthique. La colère incline souvent à des paroles excessives et déplacées que nous sommes les premiers à regretter.

De même, l'intensité d'une compassion immédiate conduit quelquefois à prendre une décision qui peut avoir des conséquences lointaines dangereuses. Le cas de l'euthanasie compassionnelle peut servir d'illustration. L'intensité de la compassion déclenchée par la force de la perception d'un visage souffrant peut faire naître l'idée de supprimer le patient pour supprimer la douleur réfractaire aux antalgiques qui le tenaille. Pour entraîner une attitude éthique, la compassion ne doit pas être trop intense ; elle doit demeurer accessible à sa révision par la crainte d'agir de façon inappropriée, de commettre l'irréparable.

D'une façon générale, tant qu'une émotion n'est pas intense au point d'empêcher sa pondération par une autre émotion, elle peut être au service de l'action et revêtir une véritable portée éthique, celle de nous rendre sensible à des valeurs universelles. Si nous revenons sur les valeurs universelles que nous avons évoquées dans le chapitre précédent (le principe d'autonomie, le principe de bienfaisance, le principe de non-malfaisance), il semble que les émotions qui jouent le rôle le plus important en éthique soient le respect, la compassion, la crainte et l'angoisse.

Les principales émotions en éthique

Ce sont ces émotions qui réactivent la force de l'engagement des soignants à concrétiser les principes éthiques fondamentaux auxquels leur vocation les a attachés. Avant de les aborder, on remarquera qu'il n'existe pas d'émotion correspondante au principe d'équité. C'est l'une des raisons pour lesquelles il est si difficile aux

médecins de l'intégrer dans les critères de la décision. Seul le sens de la solidarité nationale pourrait créer une émotion qui les rendrait pleinement sensibles au devoir de partager les ressources économiques entre tous. Mais dans les sociétés individualistes, seuls les individus ont une réalité concrète. La « nation », l' « intérêt général » ou « le bien commun » tendent à être des abstractions qui ne renferment qu'un faible potentiel de mobilisation émotionnelle.

— ***Le respect***

L'expérience affective du *respect* réactualise chez les médecins la valeur qu'ils attachent au principe d'autonomie du patient. Le respect est ce que nous ressentons quand nous percevons une grandeur morale chez une personne. Lorsque nous apercevons chez l'un de nos semblables, des qualités morales telles que le courage, la constance de la volonté, la persévérance face à l'adversité, nous faisons l'expérience du respect pour la grandeur de l'être humain. C'est à cette grandeur que l'on réserve le nom de *dignité* de la personne. Le respect, écrit Kant, est « un tribut que l'on ne peut refuser au mérite » [4]. La dignité avec laquelle une personne fait face aux ingratitudes du sort impose le respect. Nous l'éprouvons en nous, en notre for intérieur, sans l'avoir décrété : autrui *force* notre respect.

Si les animaux peuvent nous inspirer de la compassion, c'est seulement en présence d'un être humain que nous ressentons du respect. Notons encore que le respect ne se refuse pas à l'enfant. Nous éprouvons de la compassion pour un enfant qui souffre d'une leucémie mais nous ressentons également du respect pour lui lorsque nous percevons son courage face à la dureté des jours, dans la patience fataliste avec laquelle il affronte l'épreuve dont le destin l'a accablé.

Le respect de la dignité d'un sujet se traduit concrètement par le désir de l'écouter, de partager avec lui un moment de dialogue, dans un climat de loyauté et d'authenticité. Même si nous sommes soumis à des contraintes de temps, du fait de la vivacité du respect que nous éprouvons pour lui, nous sentons que nous avons le devoir de lui consacrer du temps pour parler loyalement. Le respect nous incline à vouloir le faire participer à la décision. C'est en ce sens que l'expérience du respect réactive en nous la valeur que nous attachons au principe de l'autonomie.

— ***La compassion***

Perception d'une souffrance chez autrui, cette émotion réveille chez les médecins leur attachement au principe de bienfaisance. Ni pitié larmoyante, ni commisération, la compassion est une participation empathique aux tourments d'autrui. Elle n'est pas une transmission en chaîne de la souffrance. Elle n'est pas la contagion affective qui confond la souffrance de l'autre avec la sienne. C'est la réaction affective la plus naturelle à la perception d'une détresse [5]. Rares, en effet, sont les personnes qui n'éprouvent pas de compassion en présence de la souffrance lisible sur le visage d'un de leur semblable.

La vertu éthique de cette émotion est de nous rendre sensible à la valeur du principe de bienfaisance [6]. L'expérience compassionnelle déclenchée par la perception

sensible de la souffrance d'autrui incline à accomplir un bien en sa faveur, à mettre en œuvre tous les moyens possibles pour apaiser sa douleur physique et améliorer sa qualité de vie.

Le philosophe Schopenhauer a considéré que cette émotion était celle qui avait le plus d'importance en éthique [7]. La vraie compassion n'exclut pas le respect, bien au contraire. Elle est pudique, silencieuse, secrète. Elle ne fait pas pleurer dans les chaumières à partir de plateaux de télévision, comme c'est souvent le cas dans notre société de consommation émotionnelle.

— ***La crainte***

C'est l'émotion que Hans Jonas a mise au centre de l'éthique contemporaine [8]**.** C'est la crainte, selon ce philosophe, qui nous avertit que nous risquons de mettre en péril la qualité de vie des générations futures si nous ne faisons rien pour enrayer la spirale de la dégradation de l'environnement**.** Ce que Hans Jonas nomme le « principe responsabilité » étend aux citoyens de demain, le principe éthique de non-malfaisance. Ce principe nous enjoint à anticiper sur l'éventualité de faire subir des maux futurs à ceux que nous avons le devoir de protéger. Nous avons besoin de ressentir une émotion de crainte pour mettre en œuvre le principe de non-malfaisance. Certes, en elle-même, la crainte n'est pas une émotion éthique. Mais une décision se doit d'être empreinte d'une part d'appréhension pour être éthique. C'est la crainte pour l'avenir du malade qui conduit un médecin à anticiper d'éventuels scénarios accidentels, à le prémunir contre une tournure défavorable des évènements. L'émotion de crainte est salutaire dès lors qu'elle nous protége d'un optimisme béat qui nous pousserait à croire un peu hâtivement que « tout va bien se passer » et à rassurer à trop bon compte notre interlocuteur. L'insouciance est la principale source de nos erreurs.

Notons qu'on peut aussi éprouver la crainte d'un procès intenté par un patient. Mais bien loin d'avoir une portée éthique, une telle crainte étouffe dangereusement les émotions qui nous mettent en relation avec les principes éthiques.

— ***L'angoisse et la révision émotionnelle***

Dans un scénario décisionnel idéal, les émotions telles que la compassion, le respect ou la crainte se combinent harmonieusement. Si un médecin ressent ces trois affects, il adopte intuitivement une attitude juste à l'égard du patient. Il lui parle avec tact et sollicitude, parvient à trouver les mots justes. Il lui laisse le temps de parole que réclame le respect du principe d'autonomie, s'efforce d'apaiser ses tourments (bienfaisance) et anticipe les effets potentiellement négatifs de sa décision (non-malfaisance).

L'éthique en tant que réflexion sur la façon dont il faut hiérarchiser les principes pour prendre une décision juste (c'est-à-dire ajustée au contexte), émerge quand nous sentons que nous ne pouvons pas incarner toutes les valeurs en même temps. Cette situation est source d'angoisse. Par exemple, le devoir de loyauté inspiré par le

respect réclame de dire sans détour ce que la *crainte* ou la *compassion* encouragent sinon à taire, du moins à alléger par des euphémismes.

Ainsi, la pénibilité de l'annonce à des parents de la maladie grave d'un enfant, de séquelles irréversibles laissées par un accident, renferme un potentiel d'angoisse plus élevé du fait de son caractère contre-nature. Compassion et crainte de déloyauté oscillent et inclinent à des décisions hésitantes, à des paroles balbutiantes. Plus une décision à prendre est contre-nature, plus elle nous oblige à nous faire violence, plus elle engendre d'angoisse, et, partant, de risques de maladresses verbales, de discordes, d'agressivité mutuelle et d'erreurs décisionnelles. L'angoisse qui résulte de cette confusion émotionnelle ne peut pas se « gérer » comme on le dit parfois. On peut gérer un compte en banque mais on ne peut pas gérer des émotions.

L'angoisse explique la maladresse voire la brutalité de l'annonce d'un handicap majeur de l'enfant (« malheureusement il vivra », « il sera comme un légume », « il faudrait assez vite songer à en faire un autre », etc.) Bien qu'elle soit éthiquement injustifiable, on peut comprendre ce genre de parole malheureuse si on l'analyse à partir de l'angoisse que nous ressentons quand nous devons annoncer une mauvaise nouvelle à quelqu'un. Une de nos réactions face à l'angoisse est de détruire sa source (un visage apeuré), ce que réalise magiquement l'agressivité verbale à travers des paroles « assassines ». La brutalité du couperet dans l'annonce est une manière de détruire l'angoisse que fait naître l'attente anxieuse de notre interlocuteur, lorsqu'il n'est pas possible de satisfaire son désir d'être rassuré.

Cependant, l'angoisse n'engendre pas nécessairement des comportements de fuite ou d'agressivité. Comme tant d'autres émotions, elle est ambivalente par nature. Elle peut aussi être bénéfique à la qualité éthique d'une décision. L'angoisse nous parle : elle nous annonce que nous sommes en présence d'un problème auquel nous n'avons actuellement trouvé aucune solution satisfaisante.

Vue sous cet angle, l'angoisse est un système d'alarme qui nous avertit que nous sommes face à un cas de conscience du fait que les valeurs auxquelles nous accordons de l'importance ne pourront pas être incarnées toutes en même temps dans la réalité. Nous ne sommes plus en situation d'*harmonie* émotionnelle. Nous sommes en situation de crise. Diverses émotions nous rendent sensible à des principes éthiques différents qui tirent la décision dans des directions opposées dont aucune ne nous satisfait. Nous imaginons un premier scénario et il ne nous satisfait pas. Nous en imaginons un autre qui ne nous convient pas davantage. Nous n'arrivons pas à stabiliser notre décision et cela cause notre angoisse. Que faire pour sortir de ce processus de révision émotionnelle indéfini ?

Dans l'exemple retenu, la *compassion* pour les parents peut incliner à réaliser l'opération de la dernière chance qu'ils demandent pour leur enfant, tandis que la *crainte* de sombrer dans l'obstination déraisonnable avertit l'équipe d'un risque de manquer au principe de non-malfaisance qui protége cet enfant. Une émotion en révise une autre et aucune issue satisfaisante pour tous ne se profile à l'horizon.

Cette situation d'angoisse est pénible à vivre et pourtant, étrangement, c'est elle qui va peut-être permettre d'éviter des erreurs. L'angoisse alerte avantageusement sur la nécessité de continuer à chercher la solution la plus humaine, en essayant de gagner du temps, éventuellement en recourant à des pis-aller comme la nécessité de « procéder à des examens complémentaires ». Le médecin se donne le temps de soumettre son cas de conscience à des tiers, il s'ouvre à la collégialité. La discussion avec d'autres membres de l'équipe ou des confrères extérieurs au contexte clinique lui permet de pratiquer une *révision émotionnelle* [9]. Il teste auprès d'eux la solidité des arguments qui lui sont venus à l'esprit. Ce faisant, il s'efforce d'éviter d'abandonner la décision à la spontanéité de ses émotions immédiates. S'il se repliait sur lui-même, il amenuiserait ses possibilités de réviser ses émotions par de nouvelles émotions.

En règle générale, lorsqu'un médecin ou une équipe médicale est en présence d'un cas de conscience qui oblige à hiérarchiser les valeurs, la révision émotionnelle débouche sur une solution de compromis. Le compromis est une tentative pour concrétiser simultanément deux valeurs qui semblent inconciliables au premier abord. Par exemple, décider de ne pas dire la vérité dans la brutalité de son exactitude scientifique, mais préparer l'esprit de l'interlocuteur par des médiations (« ce genre de maladie est toujours compliqué à prendre en charge ») est une forme de compromis entre les deux valeurs en conflit. Le praticien décide, dans un premier temps, de ne pas rassurer à bon compte. C'est une décision qui est à la fois loyale et compassionnelle. Il peut, dans un second temps, parler de « cellules tumorales » plutôt que d'employer le terme « tumeur » ou « cancer ». C'est une étape vers la vérité de dire que « certaines cellules ne sont pas bonnes » et qu' « elles sont peut-être tumorales » [9]. Le praticien dévoile progressivement la vérité, en cheminant au rythme de l'interlocuteur.

CONCLUSION

La délibération éthique rendue nécessaire par le conflit entre des valeurs n'est ni strictement rationnelle ni purement émotionnelle. Il ne faut pas opposer la sensibilité et la raison car l'éthique est une dialectique entre ces deux dimensions de l'humaine condition. Elle commence par des émotions. L'éthique est un mot creux pour les êtres insensibles. Une émotion n'est pas éthique mais il n'y a pas d'éthique sans émotions.

Qu'il s'agisse du respect, de la compassion, de la crainte ou de l'angoisse, une émotion s'exprime à travers des mots, des phrases, des argumentations qui vont donner prises à des contre-argumentations, à des objections de la part des autres protagonistes qui sont présents à la table de discussion. C'est ainsi que s'enclenche une dynamique de révision émotionnelle, où les émotions éprouvées par les uns s'affaiblissent à mesure qu'ils écoutent les argumentations des autres.

Une émotion ne pas être terrassée par la raison comme on le croit d'ordinaire. Seule une autre émotion peut pondérer l'intensité d'une émotion. La bonne décision est

celle qui n'est pas dictée par une émotion mais qui est passée au crible d'autres émotions.

Le compromis est généralement la meilleure décision, ou plus exactement la moins mauvaise des solutions aux problèmes d'éthique. Mais parce que le compromis n'est pas toujours possible, l'éthique ne permettra jamais aux hommes d'échapper au tragique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Beauchamp TL., Childress J. — Principles of Biomedical Ethics (5e édition), New-York/Oxford, Oxford University Press, 2001.

[2] Nietzsche F. — Par-delà le bien et le mal, coll. " Bouquins ", Robert Laffont, Paris, [1886], 1993.

[3] Nietzsche F. — L'antéchrist, §7 Gallimard, coll. « Folio Essais », Paris, 1974.

[4] Kant E. — Critique de la raison pratique [1788]. Paris : PUF, coll. « Quadrige » ; 2000.

[5] Rousseau J.J. — Discours sur l'origine de l'inégalité parmi les hommes. Paris : Union générale d'éditions, coll. « 10/18 » ; 1973.

[6] Scheler M. — Nature et formes de la sympathie. Contribution à l'étude des lois de la vie émotionnelle [1913]. Paris : trad. M. Lefebvre, Payot ; 1950.

[7] Schopenhauer A. — 1984 [1818], Le monde comme volonté et comme représentation, supplément au livre premier, (trad. A. Burdeau), PUF, Paris.

[8] Jonas H. — Le Principe responsabilité: une éthique pour la civilisation technologique [1979], trad. J. Greisch. Paris : Éditions du Cerf, coll. "Passages" ; 1990.

[9] Le Coz P. — Petit traité de la décision médicale, Paris, Seuil, 2007.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 511-513, séance du 3 février 2009

INFORMATION

Compte rendu de la Remise des Prix Nobel, le 10 décembre 2008 à Stockholm

Pierre TIOLLAIS *

Cette année, la France a été très honorée, elle a obtenu : Le Prix Nobel de Littérature : Jean Marie Gustave Le Clézio et le Prix Nobel de Physiologie et Médecine : Luc Montagnier et Françoise Barré Sinoussi.

Chaque année, il est décerné six Prix Nobel :

Prix Nobel de Littérature,
Prix Nobel de Physique,
Prix Nobel de Chimie,
Prix Nobel d'Economie,
Prix Nobel de Physiologie et Médecine
Prix Nobel de la Paix.

Les cinq premiers sont remis à Stockholm le 10 décembre, jour de l'anniversaire du décès de Alfred Nobel. Le Prix Nobel de la Paix est remis en Norvège.

Cette année, les trois lauréats du Prix Nobel de Médecine sont deux français, Luc Montagnier et Françoise Barré Sinoussi et un allemand Herald Zur Hausen. Les deux premiers lauréats ont reçu ce prix pour avoir découvert le virus du Sida. Le troisième pour avoir démontré le rôle du Papilloma virus dans le déclanchement du cancer du col de l'utérus.

En plus du jour solennel de la remise des Prix par le Roi de Suède et du banquet, le 10 décembre, il y avait diverses réunions les jours précédents.

Le programe des lauréats a été le suivant :

Le samedi 6 décembre : Conférence de presse des Lauréats de Physiologie et de Médecine au Forum Nobel à l'Institut Karolinska.
Diner offert par le Comité Nobel aux lauréats.

* de l'Académie nationale de médecine

Le dimanche 7 décembre : Conférence de 45 minutes donnée par chaque lauréat du Prix de Physiologie et Médecine dans le Hall Jacob Berzelius, à l'Institut Karolinska.
Réception des lauréats à l'Institut Karolinska.

Le mardi 9 décembre : Déjeuner offert par l'Ambassadeur de France, à l'Ambassade de France aux lauréats français.
Réception donnée par la Fondation Nobel au Musée Nordique.

Le Mercredi 10 décembre : Journée solennelle fondamentale de la remise des prix et du banquet. La cérémonie de Remise des Prix a eu lieu dans le " Concert Hall " de Stockholm. Elle est effectuée par le Roi de Suède. Elle a lieu l'après midi et dure environ deux à trois heures. Cette cérémonie a été pour Luc Montagnier et Françoise Barré Sinoussi un évènement marquant et inoubliable. Le banquet a eu lieu ensuite à l'Hôtel de Ville de Stockholm. La réception débute par la descente de l'Escalier par le Roi de Suède et les lauréats. Françoise Barré Sinoussi est descendue au bras du Roi.

Le banquet a rassemblé environ mille trois cents personnes. Il y avait donc de nombreuses tables. À la table centrale étaient le Roi de Suède et les lauréats de tous les Prix Nobel.
Les trois jours suivants étaient consacrés à la visite de la Fondation Nobel, une réception à cette fondation, un banquet au Palais Royal et la possibilité de visiter les Universités de Stockholm. Les participations à ces évènements n'étaient pas assurées par tous les lauréats Nobel.

Pour conclure, bien entendu, l'Académie nationale de médecine présente toutes ses félicitations à Luc Montagnier, membre de cette Académie, ceci pour cette haute distinction, qui concrétise une découverte d'importance considérable : la découverte du virus du SIDA. Ceci a été effectuée à l'Institut Pasteur où Luc Montagnier était Professeur et dirigeait un laboratoire de Recherches dont Françoise Barré Sinoussi faisait partie. La publication principale est un article paru dans la revue Science en 1983. Cette découverte est maintenant clairement attribuée à Luc Montagnier et à son équipe et ceci dans le monde entier.

L'isolement du virus du Sida a eu des retombées médicales très importantes. En tout premier lieu la détection du virus dans le sang a permis d'assurer la sécurité des transfusions sanguines. D'autre part, cette découverte a permis de mettre au point des inhibiteurs viraux ce qui a conduit à la trithérapie. Tout ceci a sauvé la vie à des milliers de personnes.

On peut donc considérer que l'attribution de ce prix à Luc Montagnier est un honneur pour l'Académie nationale de médecine et pour l'Institut Pasteur.

Luc Montagnier est un lauréat supplémentaire de la liste des six Prix Nobel de Médecine membres de l'Académie nationale de médecine.

Ces lauréats sont :

1907 Charles Louis Alphonse Laveran : Découverte de l'hématozoaire responsable du palludisme.
1912 Alexis Carrel : Découvertes sur la culture des cellules
1913 Charles Robert Richet : Découverte du phénomène de l'anaphylaxie.
1928 Charles Jules Henri Nicolle : Travaux sur le thyphus
1980 Jean Dausset : Système Hla (groupes tissulaires et leucocytaires).
2008 Luc Montagnier : Découverte du virus du Sida

J'ai souligné l'importance considérable de la découverte effectuée par Luc Montagnier. Il faut ajouter que bien que retraité de l'Institut Pasteur, il est toujours en pleine activité à tous points de vue, tant du point de vue médical que du point de vue scientifique. Il a quitté l'Institut Pasteur et est actuellement, à l'Unesco, Président de la " Fondation Mondiale Recherche et Prévention Sida ". Il travaille du matin au soir. Il a une collaboration scientifique avec les USA et se rend fréquemment en Afrique Noire.

Remise du Prix Nobel de Médecine à Luc Montagnier par le Roi de Suède

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 515-522, séance du 3 février 2009

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 3 février 2009

Présidence, Géraud Lasfargues, *président*

ORDRE DU JOUR

Informations

Le comité du suivi : son rôle et ses objectifs par Claude Dreux.
Compte rendu de la remise des Prix Nobel, le 10 décembre 2008 à Stockholm par Pierre Tiollais. En présence de M. Luc Montagnier
Prévention de la dépendance : le défi de la longévité par Françoise Forette (Directrice de l'International Longévité Center — Ile-de-France).

Rapport

Biologie du vieillissement par Jean-Yves Le Gall et Raymond Ardaillou, au nom de la commission 1.

Communication

La transplantation d'organe chez le sujet âgé par Bernard Charpentier (Hôpital de Bicêtre — Kremlin-Bicêtre).

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 515-522, séance du 3 février 2009

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Mme Aline Marcelli (Paris), membre correspondant dans la 4e division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la section de médecine sociale et membres libres.

Selon le règlement cette candidature pose deux problèmes : celui des non résidents et celui des membres libres que nous essayerons de résoudre.

M. Alexis Brice (Paris), membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Jean Tamraz (Beyrouth) retire sa candidature à une place de membre associé étranger dans la 3e division, et la pose à une place de membre correspondant étranger dans cette même division, section des sciences biologiques.

M. Umberto De Girolami (Boston) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Le Médecin Général Claude Pierre Giudicelli (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

Selon le règlement cette candidature pose deux problèmes : celui des non résidents et celui des membres libres que nous essayerons de résoudre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 515-522

Séance du mardi 10 février 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, *président*

ORDRE DU JOUR

Vote

L'Eméritat de M. Philippe BOUTELIER, membre titulaire dans la IIe division.

Conférence invitée

L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives par Catherine BARTHELEMY (CHU Bretonneau — Tours), **Présentation** par Jean CAMBIER

Communications

Autisme et imagerie cérébrale par Francis BRUNELLE, Nathalie BODDAERT, Monica ZILBOVICIUS (Hôpital Necker-Enfants malades — Paris).

Autisme, la piste génétique se confirme par Thomas BOURGERON (Institut Pasteur — Paris), Marion LEBOYER (Hôpital Chenevier Mondor — Paris), Richard DELORME (Hôpital Robert Debré — Paris).

Pour une approche intégrative de l'autisme infantile : le lobe temporal supérieur entre neurosciences et psychanalyse par Bernard GOLSE et Laurence ROBEL (Hôpital Necker-Enfants malades — Paris).

Conclusion : l'autisme, quarante ans d'expérience par Gilbert LELORD

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 515-522

Présentation d'ouvrage

Joseph Babinski, a biography par Jacques Philippon, Jacques Poirier. 1 volume, Oxford University Press, 453 p. *Présentation faite par Jean Cambier.*

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu le 15 décembre 2008 du Professeur Lloyd M. Nyhus, membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

J'ai la tristesse de vous faire part du décès, le 15 décembre 2008, du Professeur Lloyd M. Nyhus, membre correspondant de la 2e division, chirurgien en chef honoraire de l'Université de l'Illinois à Chicago.

Né le 24 juin 1923 dans l'État de Washington, il avait de 1954 à 1967 été Professeur de chirurgie à l'Université de Washington avant de rejoindre l'Université de l'Illinois à Chicago.

Il était l'auteur de près de quatre cents publications portant essentiellement sur la chirurgie digestive et biliaire.

Il avant été élu en 1984 membre correspondant de notre Académie.

Nous adressons à son épouse et à ses deux enfants les condoléances très attristées de notre Académie.

ÉMÉRITAT

M. Philippe Boutellier, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 515-522

Séance du mardi 17 février 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, *président*

ORDRE DU JOUR

Conférence

Présentation par Marc GENTILINI
La santé et la sécurité des soins par M. Jean-Paul DELEVOYE, Médiateur de la République.

Information

Compte-rendu de l'activité du Comité Consultatif National d'Ethique de janvier 2008 à février 2009 par Claude SUREAU.

Communiqué

Recommandations de l'Académie nationale de médecine sur l'évolution des CHU par Daniel LOISANCE, Patrice QUENEAU et René MORNEX (*Au nom de la commission XV)*.

Communication

Les hormones thyroïdiennes, action sur le myocarde par Denis V. COKKINOS (Centre Onassis de chirurgie cardiaque — Athènes, Grèce), Costantinos PANTOS

Rapports

La démographie médicale. Prévoir et maîtriser son évolution. Assurer une meilleure répartition de l'offre des soins sur l'ensemble du territoire national par Pierre Ambroise-Thomas, au nom de la commission XVI.
Sport et santé par Pierre Pene et Yvan Touitou, au nom d'un groupe de travail.

Présentation d'ouvrage

Les Prix Nobel de pensée française sous la direction de Jean-Daniel Picard. Préface de Jacqueline de Romilly. 2008, 573 pages. *Présentation faite par Jean Natali.*

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, direction générale des ressources humaines, adresse copie de l'arrêté en date du 20 janvier 2009 portant élection de M. Roger Henrion en qualité de vice-président de l'Académie nationale de médecine.

Le ministère de la santé et des sports, direction générale de la santé, dans le cadre d'une campagne d'information qu'il envisage sur les mesures à suivre pour prévenir spécifiquement la mort subite à l'occasion d'exercices physiques ou sportifs, adresse à l'Académie un document rédigé par le Club des cardiologues du sport, destiné au grand public et intitulé « Cœur et activité sportive : les dix règles d'or ». Il souhaite que l'Académie expertise ces règles en fonctions de bases scientifiques connues et lui communique, si nécessaire, des propositions de modifications ou toutes observation utiles concernant cette question.

Dossier confié à Alec Vahanian et Guy Nicolas dans le cadre de la Commission des Maladies cardiovasculaires.

La Ministre de la santé et des sports, direction générale de la santé, sollicite l'avis de l'Académie sur la demande de classement de la commune de Rochefort-sur-Mer (Charente-Maritime) en station hydrominérale.

Dossier confié à la Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Alain Morgon (Lyon), membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, informe l'Académie de sa démission.

M. Marc Pallardy, Président de la Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire, sollicite le haut patronage de l'Académie pour son prochain congrès organisé les 28 et 29 mai 2009 à Montpellier sur *Immunotoxicologie : de l'allergie au choc « cytokinique »*.

Patronage accepté.

Dans le cadre des 43e Journées Galéniques de St Rémy de Provence sur *Le Développement de Médicaments à Usage Pédiatrique. Contraintes actuelles et Perspectives,* le Pr Jean-Paul Tillement sollicite le haut patronage de l'Académie pour la Session qu'il organise le 19 juin 2009 sur *: Les contraintes cliniques*.

Patronage accepté.

Conformément à l'article 39 du règlement, le Dr Gérard Ouahnon dépose à l'Académie deux plis cachetés et demande leur ouverture le 2 février 2014.

Le conseil d'administration accepte ces deux plis. Ils seront remis à la Bibliothèque.

M. Jean Louis Arne (Toulouse) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Patrick Berche (Paris), membre correspondant dans la 3e division, section des sciences biologiques, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

M. Changgeng Ruan (Jiangsu — Chine) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 3e division, section des sciences biologiques.

M. Claude Rossignol (Paris), membre correspondant dans la 4e division, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la section de médecine sociale et membres libres.

Selon le règlement cette candidature pose deux problèmes : celui des non résidents et celui des membres libres que nous essayerons de résoudre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 2, 515-522

Séance du mardi 24 février 2009

Présidence, Géraud Lasfargues, *président*

ORDRE DU JOUR

Conférence

Place de la réflexion philosophique dans la décision médicale par M. Pierre Le Coz, agrégé de philosophie, vice-président du Comité Consultatif National d'Éthique.

Rapport

Alimentation du nouveau-né et du nourrisson par Bernard Salle, au nom d'un groupe de travail de la commission XI. *(Déjà présenté le mardi 27 janvier 2009)*.

Chronique historique

En 1927-1928, la dengue s'abattait sur la Grèce. Les enseignements d'une épidémie par Claude Chastel.

Communications

Fonctions des polynucléaires éosinophiles : de l'immunité anti-parasitaire aux potentialités anti-tumorales par Monique Capron et Fanny Legrand (Institut Pasteur — Lille).

Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude cas-contrôle par Denise-Anne Moneret-Vautrin (Hôpital Universitaire — Nancy) et C. Latarche (Hôpital Central — Nancy).

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.

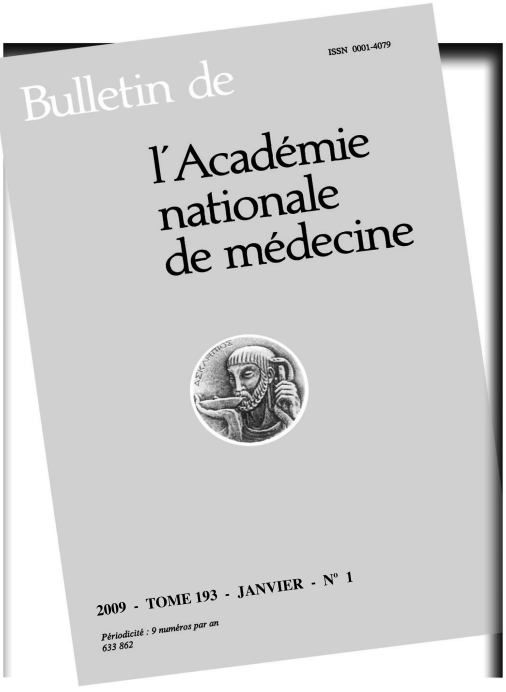
La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail. 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.elsevier-masson.fr

*L'accès en ligne est inclus dans l'abonnement particulier et interne/CCA. Il est délivré avec un surcoût dans le cadre de l'abonnement institutionnel.

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** à compter de janvier 2009.

TARIFS — **ABONNEMENT 2009 / 1 AN - 9 N°**

	Particulier*	Institution	Interne, CCA
France TTC	❑ **165 €**	❑ **268 €**	❑ **79 €**
UE TTC**	❑ **168,47 €**	❑ **281,80 €**	
Reste du monde HT	❑ **165 €**	❑ **292 €**	

M09A015A

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' Edition 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.

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.

N° NATIONAL D'EMETTEUR 335 398

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

COMPTE À DÉBITER

Code établissement	Code guichet	Numéro de compte	Clé RIB

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).

© 2009, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 3e trimestre 2009 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD