Tome 198 — Novembre — N° 8 2014

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel
et Daniel Couturier, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du Chaffaut

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

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel
et Daniel Couturier, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du Chaffaut

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

sommaire

Séance dédiée : « Les financements innovants en matière de santé et l'épidémie à virus Ébola »

Conférence invitée
1483 Solidarité mondiale ou guerre mondiale ?
Philippe Douste-Blazy

1487 Introduction
Marc Gentilini

Communications
1493 Le virus Ébola et sa détection
Properties and diagnosis of Ebola virus
Henri Agut

1501 Fièvre Ébola : « clinique »
François Bricaire

1505 L'épidémie à virus Ébola en Guinée, ses conséquences sanitaires et socio-économiques
Aboubacar Sidiki Diakite

1515 Évaluation des antiviraux dans la maladie à virus Ébola, Guinée, 2014-2015 : Enjeux et perspectives
Antiviral drug evaluation in Ebola Virus disease, Guinea, 2014-2015: Challenges and perspectives
Denis Malvy

1529 Le rôle de la Croix-Rouge dans la lutte contre Ébola
Anne Bideau

1533 Conclusion
Pierre Bégué

1535 Recommandations : À propos de l'épidémie à virus Ébola
Marc Gentilini et Pierre Bégué

Séance dédiée : « Accidents vasculaires cérébraux : une urgence »

1537 Introduction
Marie-Germaine Bousser

Communications

1543 Ischémie cérébrale aiguë
Stroke: an emergency. Acute ischaemic stroke
Didier Leys

1557 L'hémorragie cérébrale
Intracerebral hemorrhage
Christian Stapf

Communiqué

1565 Recommandations conjointes des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie sur le respect de l'information officielle du médicament
Yves Juillet (Rapporteur)

Présentation d'ouvrage

1569 Jacques Rouëssé — *Une autre histoire du cancer. Des lumières au stéthoscope*. Europe, 1750-1816. *Présentation faite par Jacques Battin*

Vie de l'Académie

Conférence invitée
1575 Médias et opinion
François d'Orcival

1583 Actes

Recommandations aux auteurs

1593 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1595 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1483-1486, séance du 4 novembre 2014

Séance dédiée : « Les financements innovants en matière de santé et l'épidémie à virus Ébola »

CONFÉRENCE INVITÉE

Solidarité mondiale ou guerre mondiale ?

Philippe DOUSTE-BLAZY *

Monsieur le Secrétaire Perpétuel,
Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les Académiciens,

Je voudrais avant tout vous remercier pour votre invitation à venir m'exprimer devant votre prestigieuse Académie.

C'est avec beaucoup d'émotion que je viens ici, derrière ce pupitre, dans ce lieu qui représente beaucoup pour moi.

L'élite de la Médecine Française d'abord.

Ensuite, le lieu où mon père, le Professeur Louis Douste-Blazy, auquel je dois tant, venait tous les mardis avec tant d'intérêt, d'engagement et de plaisir.

Enfin, un repère pour celui qui a eu l'honneur, par deux fois, de diriger le Ministère de la Santé. Je n'oublierai jamais la qualité de vos rapports, à l'abri de l'immédiateté des résultats, qui nuit si souvent à la véracité des informations, et à l'abri des pressions commerciales ou politiques, vous permettant d'affirmer sans contrainte votre vérité.

Je voudrais également remercier le Professeur Marc Gentilini qui a eu l'idée de m'inviter. Il est pour moi davantage qu'un Maître : il est un exemple.

Mesdames et Messieurs les Académiciens,

Il est temps d'inventer une mondialisation de la solidarité.

Sur sept milliards d'êtres humains dans le monde, un milliard de personnes vivent avec moins de 1,25 dollar (0,95 euro) par jour. Si quatre milliards vivent avec moins

* Secrétaire général adjoint des Nations unies, Président d'Unitaid

de 8 dollars (6 euros), un milliard de personnes sont en train de sortir de la pauvreté et le milliard restant est composé essentiellement par les Occidentaux et les élites économiques des pays en développement.

L'action économique demeure le meilleur moyen de lutter contre la pauvreté, bien que les pauvres soient les grands oubliés du capitalisme financier.

Si la mondialisation de l'économie a été faite par les hommes d'affaires, celle de la solidarité n'existe pas. Elle doit venir des décideurs politiques, tout particulièrement des chefs d'État.

Regardons les faits en face : le nombre « d'extrêmes pauvres » augmente, car il s'agit de la catégorie de la population qui a le plus fort taux de fécondité (Niger : 7,03 enfants par femme en âge de procréer ; Mali : 6,25 ; Somalie : 6,17, etc.) ; la crise économique touche de plein fouet les économies occidentales, diminuant ainsi leur aide aux pays les plus pauvres, préférant se replier sur eux-mêmes ; enfin, les pays émergents, pauvres devenus riches, estiment qu'ils doivent d'abord continuer à s'enrichir avant de penser aux autres...

Ainsi se dessine un « effet ciseau » entre des besoins (santé, éducation, nutrition, eau, infrastructures, etc.) en constante augmentation et une diminution des moyens financiers. C'est ce déficit en besoins vitaux, à commencer par ceux liés à la santé, qu'il s'agit de combler en créant les conditions d'une mondialisation de la solidarité.

Rappelons qu'actuellement un enfant meurt toutes les trois secondes d'une maladie curable, faute de personnels soignants et de médicaments. C'est une situation dramatique et inacceptable. Il est temps d'agir !

Partant de ce constat, les présidents Chirac et Lula décidèrent de s'engager dans la voie des financements innovants pour le développement.

Il s'agissait de mettre en place une taxation des activités économiques globales qui profitent le plus de la mondialisation : les billets d'avion, les transactions financières, le réseau Internet, les téléphones mobiles et les ressources extractives, qu'il s'agisse du pétrole, du gaz ou des mines.

Ils m'ont chargé de commencer par une microscopique contribution de solidarité de 1 euro sur chaque billet d'avion. C'est ainsi que nous avons créé, en septembre 2006, à l'Onu, UNITAID, organisation internationale permettant l'accès aux médicaments et aux tests diagnostics luttant contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

Quatorze pays participent déjà, ayant permis de récolter 2,5 milliards de dollars en six ans. D'autres s'apprêtent à adhérer. C'est le cas du Maroc et, je l'espère, du Japon.

Et les résultats sont unanimement reconnus : aujourd'hui, UNITAID finance le traitement de 8 enfants sur 10 soignés contre le sida dans le monde, 351 millions de traitements contre le paludisme et 8,5 millions contre la tuberculose.

UNITAID a donc prouvé au monde qu'une contribution totalement indolore pour celui qui la paie constitue la différence entre la vie et la mort pour celui qui en bénéficie.

Par exemple, un seul euro permet de sauver trois enfants du paludisme. Durables et donc prévisibles, ces financements innovants permettent ainsi d'aider des programmes de développement à long terme.

C'est ainsi qu'UNITAID s'est spécialisé dans un secteur : créer des marchés de médicaments et de tests diagnostiques là où ils n'existent pas.

Dans les pays en développement, deux facteurs se conjuguent et sont à l'origine des effrayants taux de mortalité : d'une part, l'extrême pauvreté des habitants et l'absence d'assurance maladie qui expliquent que personne ne peut acheter de médicaments ; d'autre part, les règles internationales de la propriété intellectuelle qui protègent tellement les brevets qu'un malade à Bamako ou à Addis Abeba doit attendre entre quinze et vingt ans pour bénéficier du même médicament que celui qui habite Londres ou Paris.

Quelle injustice de voir un enfant mourir parce qu'il a eu le « tort » de naître là où il ne fallait pas ! Nous avons donc mené deux actions : baisser le prix des médicaments de 60 à 80 % et créer un nouveau mécanisme (la « communauté de brevets ») pour permettre, pour la première fois, aux plus pauvres d'avoir accès aux mêmes médicaments que les plus riches. Nous l'avons fait pour le sida. C'est une première étape.

C'est ainsi que nous avons obtenu de la part des plus grands laboratoires pharmaceutiques tels que Pfizer, Glaxo, Gilead, Roche, AbbVie, etc., la possibilité de faire des licences avec des « génériqueurs » pour que leurs produits phares, jusque-là réservés aux pays les plus riches, puissent être disponibles pour un prix de 57 à 85 % moins cher pour les malades habitant dans les pays les plus pauvres.

Ceci représente indiscutablement le début d'une révolution.

Après avoir prouvé le bien-fondé de ces financements innovants pour le Développement avec cette taxe sur les billets d'avion, nous devons maintenant explorer de nouvelles sources de financement.

À commencer par les transactions financières et les ressources extractives, tout particulièrement le pétrole.

En effet, de la même manière, les transactions financières constituent un moyen majeur pour changer d'échelle et réaliser la mondialisation de la solidarité. une première victoire a été la mise en place d'une taxe sur les transactions financières (TTF) en France, en mars 2012. Le taux proposé était de 0,1 % par transaction. Aujourd'hui, onze pays européens ont décidé de l'appliquer. Toute la difficulté réside maintenant à attribuer une partie des fruits de cette taxe au combat contre la pauvreté et de ne pas tout garder dans nos budgets. La France a montré l'exemple en 2013 en attribuant 15 % de la TTF aux pays les plus pauvres.

Le pétrole constitue notre dernière avancée. Après des années de discussions, nous avons convaincu plusieurs chefs d'État africains de prélever 10 cents de dollar par baril de pétrole pour lutter contre la malnutrition chronique qui touche plus de 30 % des enfants du continent africain et d'Asie du Sud-Est, avec des conséquences cérébrales expliquant en grande partie les retards et les échecs scolaires dans ces régions du monde. Il s'agit, là encore, d'une contribution indolore : 0,001 % !

Ainsi, lors de l'assemblée générale des Nations unies de septembre 2014, le président de la République du Congo a annoncé que son pays verserait cette contribution de 10 cents pour chaque baril géré par l'État.

Cinq petits millions de dollars par an pendant cinq ans permettraient, par exemple, de traiter la malnutrition au Cameroun. Toutes les études montrent que la croissance annuelle passerait alors de 4,5 à 11 % du PIB basculant le statut du pays vers celui d'un pays émergent.

Mesdames et Messieurs les Académiciens,

Vous avez souhaité que la séance de cet après-midi soit essentiellement consacré à l'épidémie du virus Ebola.

Nous sommes au cœur du sujet. Nous devons nous poser une seule question ? Pourquoi une telle épidémie a pu exploser aussi rapidement ?

Pour une raison essentielle : l'absence de systèmes de soins primaires dans les trois pays que sont la Guinée Conakry, le Liberia et la Sierra Leone.
Quelle en est la raison essentielle ? Le cercle vicieux : extrême pauvreté ➨ violences ➨ guerre civile ➨ destruction de masse ➨ extrême pauvreté.

D'où la nécessité de créer d'urgence de tels financements innovants pour le développement.

En conclusion, oui, le monde peut changer par de toutes petites et indolores contributions. Oui, la solidarité peut se mondialiser, seule solution pour éviter un chaos mondial que l'on voit poindre au fur et à mesure que l'extrême pauvreté fait le lit des extrémismes radicaux...

Je vous remercie de votre attention.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1487-1491, séance du 4 novembre 2014

INTRODUCTION

Marc GENTILINI *

Vous ne l'appellerez plus jamais « **fièvre hémorragique Ébola** » mais **Maladie à Virus Ébola** (MVE). Ainsi en a décidé l'Organisation Mondiale de la Santé, qui, à cause de moyens d'alerte notoirement insuffisants ou inadaptés, n'a pu dénoncer l'épidémie de l'ouest africain qu'avec retard, bien après l'alerte donnée par les Organisations Non Gouvernementales (ONG) dont *Médecins Sans Frontières-Belgique* [1].

Que ce virus soit, comme tous, sans frontières ; qu'il les franchisse et contamine les États voisins des foyers initiaux n'émeut guère l'opinion publique internationale. Mais, à partir du moment où il est capable de franchir les *continents*, de quitter le sien, alors tous les scénarios cataclysmiques sont imaginés pour créer, dans le public, l'image d'une pandémie apocalyptique.

Cette paranoïa ne se justifie pas. Elle est la conséquence d'un emballement médiatique incontrôlable, lié à la peur panique que créaient autrefois les maladies pestilentielles et qui ressurgit avec l'émergence d'un virus meurtrier.

Il y a quelques jours, un vol en provenance de Dubaï a été immobilisé sur l'aéroport de Boston parce que, à bord, cinq passagers s'étaient plaints de symptômes grippaux. L'aéronef fut placé en quarantaine pendant deux heures jusqu'aux conclusions d'équipes spécialisées, en tenue de protection. Pourtant, aucun des cinq passagers n'avait voyagé en Afrique de l'ouest alors que, sur le tarmac attendaient de très nombreuses ambulances !...

*
* *

L'épidémie a surpris mais il faut rendre hommage aux ONG qui ont, non seulement alerté, les premières, les autorités sanitaires internationales mais se sont engagés tôt dans la lutte contre ce virus. Est-ce à dire pour autant que la prise en compte de l'affection a été efficace et que le fait d'être le premier sur place confère automatiquement la compétence requise ? La réponse est non et bien des erreurs ont été commises jusqu'à faire d'une maladie de la forêt lointaine une épidémie urbaine.

Dès le début de la maladie, la communication a été désastreuse et les mesures coercitives, légitimes mais appliquées brutalement dans les trois États concernés, a

* Membre de l'Académie nationale de médecine

[1] Ce manque de moyens sur le terrain a déjà été la cause d'un retard à l'alerte concernant l'épidémie de SIDA en 1981 et une prise de position excessive lors de l'épidémie de grippe H1N1 en 2009.

entraîné souvent une rupture entre les équipes soignantes et la population locale. C'est une erreur fréquente commise par l'administration et les agents de santé de ne pas prendre le temps d'expliquer, avec l'aide des responsables locaux, les messages préventifs qui perdent de leur clarté et créent des conflits parfois violents.

*
* *

Apparu en 1976, dans un village au bord de la rivière Ebola, au nord-Zaïre et au sud Soudan, cette maladie, nouvelle à l'époque, tuait 80 à 90 % des malades déclarés [2]. Outre la létalité élevée, l'affection effrayait, s'en prenant d'abord aux *soignants*, aux *religieux* et aux *européens* censés être mieux protégés que la population locale, et qui, à la surprise de tous, mourraient les premiers, comme tous ceux placés en première ligne !

Depuis cette date, une trentaine d'épidémies à virus Ébola est venue frapper l'Afrique forestière, du Zaïre à la Guinée.

Je me souviens, non seulement de l'épidémie de 1976, mais de celle, quelques années plus tard, de Kitwits au cours de laquelle deux journalistes reporters envoyés par leur hebdomadaire pour faire le point et ramener des images se présentèrent dans leur salle de rédaction à leur retour mais reçurent l'ordre de ne pas entrer et de se rendre immédiatement à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière où je les reçus avec surprise, désemparés qu'ils étaient par cette attitude alors qu'ils avaient bravé tous les dangers [3]. Personne n'avait songé à les isoler avant qu'ils ne pénètrent dans un centre hospitalier, au cœur de Paris. À cette époque, d'âpres discussions ont eu lieu concernant la construction de chambres de haute sécurité pour y incarcérer les porteurs de virus suspects ou confirmés.

*
* *

La gestion de telles crises sanitaires est difficile, en particulier dans les pays où les structures hospitalières sont insuffisantes et les ressources humaines fragiles. C'est le cas de la Guinée, de la Sierra Leone et du Libéria [4].

À la suite de l'épidémie de 1976, avec l'apparition du virus Ébola, succédant elle-même aux alertes en 1967, avec le virus Marburg, et de 1969 avec la fièvre de Lassa, on peut dresser la liste des affections virales graves depuis cette époque jusqu'à 2014 (Tableau I). Mais de nombreux autres agents émergents sont attendus dans les décennies à venir [5].

---

[2] Rappelons le rôle joué par Gilbert Raffier, médecin coopérant français, et celui de Peter Piot, jeune chercheur belge.

[3] L'un d'eux était le fils du Pr. Didier Fritel que quelque uns parmi vous avez bien connu et apprécié.

[4] À Monrovia, sa capitale, les premières victimes parmi le personnel soignant ont été les membres de l'Ordre de Saint Jean de Dieu, avec trois décès le 2, le 11 et le 12 août 2014.

[5] Virus Zika.

Tableau I. – Viroses émergentes ou réémergentes de 1967 à 2014

1967	Marburg
1969	Fièvre de Lassa
1976	Ebola (Zaïre, Soudan...)
1981	Sida
2000	Dengue hémorragique
2002	SRAS
2005	Chickungunya
2009	Grippe H1N1
2014	Ebola (Guinée, Sierra Leone, Liberia, etc.)

*
* *

Cette crise est certes **sanitaire** avec une létalité entre 50 et 80 % mais réduite à 15 % si le patient reçoit une alimentation et surtout une réhydratation précoce et intense qui ont fait souvent défaut au début de l'épidémie.

Mais elle est aussi **médiatique**. Les journalistes ont créé *l'épidémie de la peur* et développé le scénario catastrophe que nous avons évoqué, un véritable terrorisme sanitaire !

Elle est aussi **sociale**, avec des obstacles de communication auprès des populations refusant les mesures coercitives d'isolement.

Elle est également **économique**, entraînant dramatiquement, dans les trois pays concernés (Libéria, Sierra Leone, Guinée), une chute de 2,5 points du Produit Intérieur Brut (PIB).

Sans parler de conséquences **confessionnelles** inattendues avec, par mesure préventive, la réduction des quotas pour le pèlerinage de La Mecque.

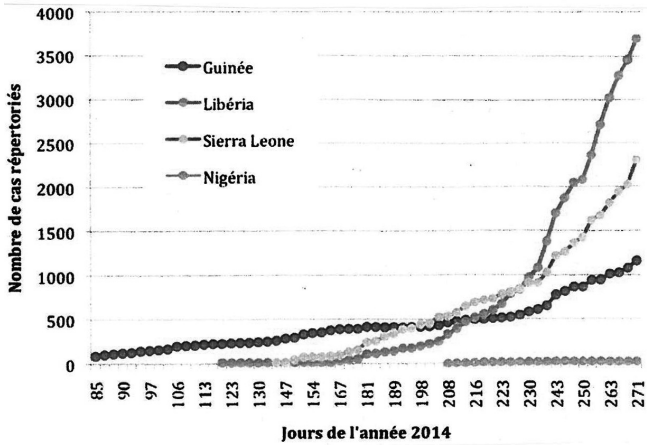
Enfin, cette crise a et aura un retentissement **politique** menaçant les pouvoirs locaux et constituant un « danger potentiel pour la sécurité mondiale si les pays touchés venaient à s'effondrer » (Barack Obama, septembre 2014).

*
* *

Le **cumul des cas confirmés**, probables et suspects (Tableau II), montre qu'en dépit de sa population la plus élevée, dépassant les deux autres pays réunis, la Guinée a été cependant la moins touchée des trois.

La maladie est meurtrière. Le virus Ebola est incontestablement le plus agressif des virus connus, en dehors de celui de la rage. Mais tout compte fait, c'est un agresseur qui peut être contenu et c'est un virus qui devrait permettre la mise au point d'un vaccin plus rapidement que pour d'autres.

TABLEAU II



Cumul des cas confirmés, probables et suspects (source OMS)

*
* *

Henri Agut, chef du Service de virologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, décrira l'agresseur, ce qu'on en connaît et précisera les modes de détection de l'agent pathogène ou de sa *trace*.

François Bricaire, associé à **Christophe Rapp**, médecin de l'hôpital Bégin, qui n'a pu être présent ce jour, rappelleront la symptomatologie imprécise et trompeuse et la conduite à tenir devant un malade confirmé, contaminant, ou devant un suspect.

Aboubakar Sidiki Diakité, Directeur général de la Santé de Guinée vous parlera, à cœur ouvert, de la situation dans son pays et dans l'ouest africain, de l'aide dont il a pu bénéficier, de celle qu'il attend.

Anne Bideau décrira l'engagement de la Croix-Rouge française en Guinée dans la lutte contre la MVE.

Denis Malvy, chef du service des maladies infectieuses et tropicales au CHU de Bordeaux, définira les enjeux et les perspectives des antiviraux dans cette affection.

Pierre Bégué conclura et nous présenterons tous deux, à propos de cette épidémie, les *recommandations* que pourraient adopter l'Académie.

*
* *

TABLEAU III

- **De décembre 2013 à décembre 2015**, en deux ans, **le virus a tué :**
  - — En Guinée, 2 536 malades sur 3 804 cas ;
  - — Au Libéria, 4 806 malades pour 10 666 cas ;
  - — En Sierra Leone, 3 955 malades pour 14 122 cas.
- On relève **525 soignants décédés** dans les trois pays concernés.
- Au total : **28 637 cas** dont **11 315 décès**.
- **L'épidémie, fin 2015, est maîtrisée mais la situation reste fragile**.

À noter en outre :
En Italie, 1 cas ; en Espagne, 1 cas ; en Grande-Bretagne, 1 cas
Aux États-Unis, 4 cas dont 1 décès.
Au Mali, 8 cas, dont 6 décès ; au Sénégal, 1 cas ; au Nigéria, 20 cas dont 8 décès.

Évolution de l'épidémie de la maladie à Virus Ébola de 2013 à 2015 [6]

[6] Encart ajouté le 20 février 2016 lors de la parution des articles de la séance du 4 novembre 2014.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1493-1500, séance du 4 novembre 2014

Séance dédiée : « Les financements innovants en matière de santé et l'épidémie à virus Ébola »

COMMUNICATION

Le virus Ébola et sa détection

Mots-clés : Fièvre hémorragique à virus Ébola

Properties and diagnosis of Ebola virus

Key-words: Hemorrhagic Fever, Ebola

Henri AGUT *

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

RÉSUMÉ

Le virus Ébola appartient à la famille des Filoviridae *et comprend plusieurs espèces, dont le virus Ébola Zaïre, responsable d'une épidémie initiale de fièvre hémorragique en 1976 et de l'épidémie actuelle d'Afrique de l'Ouest. Ce virus enveloppé à ARN a pour réservoir probable des chauves-souris frugivores des forêts tropicales et, après un contact accidentel avec un être humain, se transmet efficacement d'homme à homme. Il a un tropisme cellulaire et tissulaire étendu et provoque une infection aiguë très délétère conduisant à un sepsis sévère grevé d'une lourde mortalité. En phase aiguë, le virus est très abondant dans les fluides biologiques dans lesquels il peut temporairement conserver son infectiosité pendant quelques jours après la mort. Le diagnostic virologique se fait principalement par RT-PCR sur un échantillon de sang et nécessite d'être pratiqué dans des conditions de haute sécurité. La physiopathologie de l'infection permet d'envisager des traitements curatifs et une vaccination qu'il faut maintenant développer en urgence.*

* Sorbonne Universités, UPMC, CIMI-Paris UMRS CR7, Equipe 1 PVI, Paris. INSERM, CIMI-Paris U1135, Paris. AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Service de Virologie, Paris ; e-mail : henri.agut@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Henri Agut, Service de Virologie, Bâtiment CERVI, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83 bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13
Article reçu le 26 mars 2015

SUMMARY

Ebola virus belongs to the Filoviridae *family and includes several species, including the Ebola Zaire virus, responsible for an initial outbreak of hemorrhagic fever in 1976 and the current epidemic of West Africa. Fruit bats of tropical forests are the likely reservoir of this enveloped RNA virus which, following the incidental infection of a human being, is efficiently transmitted from man to man. Ebola virus exhibits a wide cell and tissue tropism and causes a deleterious acute infection leading to severe sepsis burdened with a heavy mortality. During the acute phase, the virus is very abundant in biological fluids where it can temporarily retain its infectivity for several days after death. Virological diagnosis is done mainly by RT-PCR on a blood sample and needs to be practiced in high security conditions. The pathophysiology of the infection allows to consider curative treatments and vaccination which are urgently needed.*

INTRODUCTION

Depuis sa découverte en 1976, le virus Ébola a suscité la peur et alimenté la crainte d'une pandémie mortelle qui décimerait l'humanité [1, 2]. Au fil des ans, la réalité est apparue plus prosaïque et correspondait à celle d'une infection virale humaine sévissant de façon régulière au sein des populations africaines, très sévère sur le plan clinique mais donnant des épidémies de faible amplitude. Le virus continuait cependant à susciter un intérêt certain du fait de ses propriétés structurales et épidémiologiques originales, et aussi à cause de son utilisation éventuelle comme arme de guerre ou de bioterrorisme. Le développement à partir de la fin de 2013 d'une épidémie en Afrique de l'Ouest, inattendue à cet endroit, d'une ampleur jamais observée auparavant et encore incomplètement contrôlée à l'heure où ces lignes sont écrites, a redonné au virus Ébola une place de tout premier plan au sein des agents infectieux émergents et suscite actuellement de nombreuses questions [3].

Historique

Le virus a été identifié pour la première fois en Afrique en 1976, au cours de deux épidémies simultanées observées à Nzara (Soudan) et à Yambuku (République Démocratique du Congo [RDC], ex-Zaïre). Cette dernière était localisée près de la rivière Ébola qui a donné son nom au virus. Les deux épidémies ont concerné 284 et 318 personnes respectivement, avec des taux de mortalité très élevés (53 et 88 % respectivement). Des épidémies ont ensuite été décrites en RDC, au Congo, au Gabon, au sud du Soudan, en Ouganda. Ces épidémies sont survenues en milieu rural et sont restées de faible intensité, touchant de quelques dizaines à quelques centaines de personnes mais toujours avec une mortalité très élevée [2]. En décembre 2013, sont apparus les premiers cas d'une épidémie qui s'est étendue progressivement et principalement à trois pays d'Afrique de l'Ouest, Guinée, Sierra Leone et Liberia. Cette épidémie a touché près de 25 000 personnes selon le bilan cumulé établi en mars 2015 et fait plus de 10 000 morts (les caractéristiques de cette

épidémie sont présentées dans un autre chapitre). En parallèle, une épidémie de faible amplitude a été observée en 2014 en RDC sans qu'il y ait de relation établie les deux épidémies concomitantes [4].

Classification et propriétés du virus

Le virus Ébola appartient à l'ordre des *Mononegavirales* et à la famille des *Filoviridae*. Il est le virus type du genre *Ebolavirus*, au sein duquel cinq espèces ont été décrites jusqu'à présent : Ébolavirus Zaïre (ZEBOV, responsable de l'épidémie initiale de Yambuku et de l'épidémie actuelle d'Afrique de l'Ouest), Ébolavirus Soudan (SEBOV), Ébolavirus Bundibugyo (isolé initialement en Ouganda), Ébolavirus de la forêt de Taï (originaire de Côte d'Ivoire) et Ébolavirus Reston (originaire d'Asie), ces deux dernières espèces étant considérées comme non pathogènes chez l'homme. La famille des *Filoviridae* (filovirus en langage courant) contient actuellement deux autres genres, *Marburgvirus* et *Cuevavirus*, qui regroupent des virus partageant de nombreuses propriétés structurales, fonctionnelles et épidémiologiques avec le virus Ébola [2].

Les filovirus sont des virus à ARN enveloppés. Les particules virales observées en microscopie électronique ont un aspect filamenteux, voire ramifié, présentant des longueurs variables, un aspect caractéristique mais quelque peu atypique en virologie, ce qui a largement contribué à renforcer le caractère exceptionnel et donc potentiellement redoutable du virus. L'ultrastructure est cependant classique avec une nucléocapside de symétrie hélicoïdale, associant le génome viral, les protéines de capside et le complexe protéique de réplication, entourée par une enveloppe de nature phospholipidique portant à sa surface les molécules de la glycoprotéine d'enveloppe GP. La présence de cette enveloppe confère aux particules virales une résistance limitée dans l'environnement et face à l'action des agents chimiques ou physiques ayant une activité virucide. L'ARN génomique est monocaténaire, non segmenté et de polarité négative comme les autres virus de l'ordre des *Mononegavirales* tels que le virus de rage ou le virus de la rougeole. Dans la cellule hôte, cet ARN dirige, après synthèse d'ARN messagers complémentaires, la production des protéines virales. Parmi celles-ci, figurent entre autres la glycoprotéine GP et le complexe de l'ARN polymérase qui permet la transcription et la réplication de l'ARN. La variabilité des gènes et des protéines viraux apparaît limitée au sein des diverses espèces et souches de virus Ébola, les différences de séquence n'excédant pas 40 %, ce qui peut être considéré comme modeste par rapport à d'autres virus à ARN hypervariables infectant l'homme tels que le VIH ou les virus de la grippe [2].

Transmissibilité du virus

Du fait de la sévérité des atteintes cliniques, du risque important de transmission interhumaine et de l'absence actuelle de traitement préventif ou curatif d'efficacité démontrée, le virus Ébola a été classé parmi les agents infectieux de classe 4 (risque le plus élevé) en termes de sécurité microbiologique, ce qui impose des conditions de confinement drastiques pour sa manipulation expérimentale.

Dans le milieu naturel, son épidémiologie est restée longtemps mystérieuse. La majorité des auteurs s'accordent actuellement pour penser que le réservoir du virus Ébola est constitué de chauves-souris frugivores des forêts intertropicales. À partir de ces chiroptères qui présenteraient des infections essentiellement asymptomatiques, le virus est transmis, par leurs déjections animales contaminant l'environnement, à des mammifères de taille plus importante tels que les singes, les herbivores, les rongeurs. Ces derniers présentent des infections symptomatiques, souvent mortelles, et transmettent le virus à l'homme au cours des pratiques de chasse ou de consommation de viande de brousse. La transmission du virus des chauves-souris à l'homme sans autre intermédiaire animal paraît aussi possible. Le virus se propage ensuite d'homme à homme par contact avec les fluides biologiques infectés, peut-être par les microgouttelettes émises lors de la toux ou les vomissements, la transmission aérienne par aérosols n'étant en tout cas pas démontrée actuellement. L'infection à Ébolavirus se définit donc globalement comme une zoonose prolongée et aggravée par une transmission interhumaine efficace.

Physiopathologie de l'infection humaine

Le virus Ébola présente un tropisme cellulaire et tissulaire étendu. Cela lui permet d'infecter des hôtes très différents tels que les chiroptères, les rongeurs, les primates non humains et l'homme. Cela lui permet aussi d'infecter de façon productive de nombreux types cellulaires différents au sein du même organisme, en particulier les cellules humaines épithéliales, endothéliales, monocytaires, et hépatocytaires. *In vivo*, cette infection virale systémique et très productive a un impact anatomique et fonctionnel direct sur plusieurs organes et tissus. Ainsi, l'atteinte du tissu lymphoïde conduit à une infection des monocytes, macrophages et cellules dendritiques s'accompagnant d'une hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires, une déplétion lymphocytaire par apoptose et une paralysie de la réponse immune antivirale. L'infection et la nécrose des hépatocytes conduit à une insuffisance hépatocellulaire et des troubles de la synthèse des facteurs de coagulation. L'infection et la mort des cellules de la corticosurrénale perturbent la synthèse des hormones surrénaliennes et provoquent des désordres hydro-électrolytiques majeurs qui aggravent les phénomènes de fuite plasmatique liées à l'atteinte endothéliale. Au-delà des troubles hémorragiques qui peuvent ne pas être au premier plan des manifestations cliniques, c'est un tableau de sepsis sévère avec choc et défaillance polyviscérale qui fait toute la gravité d'une infection à virus Ébola [2, 5]. Le décès survient en moyenne 10 jours après le début des signes cliniques qui surviennent après une incubation de durée variable de 2 à 21 jours, un des facteurs déterminants pour la chronologie de ces évènements cliniques étant probablement l'importance de la dose infectante initiale.

En accord avec ce tableau clinique, la présence de virus infectieux dans différents tissus et compartiments de l'organisme est importante dans la phase aiguë de l'infection et se prolonge, en cas de décès, plusieurs jours après la mort dans les tissus

et fluides cadavériques. D'une façon générale, le virus est ainsi détecté dans le sang qui constitue la meilleure matrice pour le diagnostic, la salive, les urines, les larmes, à un moindre degré la sueur et le lait. An niveau génital, il est présent dans les prélèvements vaginaux et, de façon prolongée, dans le sperme. Cependant, quand le malade survit, la clairance du virus s'opère dès le début de la phase de convalescence parallèlement à l'installation d'une immunité qui est considérée comme solide et définitive vis-à-vis du virus Ébola responsable de la maladie.

Diagnostic virologique de l'infection

Une contrepartie de la réplication intense du virus dans les tissus est sa facilité de détection par les techniques de diagnostic direct [6]. L'isolement du virus en culture cellulaire est la technique historique de référence mais cette méthode est lourde, coûteuse et dangereuse avec le risque d'exposition des manipulateurs et de dissémination du virus produit. Elle impose un confinement maximal dans un laboratoire de sécurité P4 (ou *BSL-4*) et ne peut être pratiquée que dans le cadre d'un centre national de référence. En revanche, le diagnostic moléculaire par RT-PCR associe rapidité, sensibilité, spécificité et un degré acceptable de sécurité dans la mesure où il n'y a pas d'amplification de l'agent infectieux, le prélèvement à risque est de faible volume et confiné dans l'espace de manipulation, le manipulateur bien protégé par des équipements individuels et l'infectiosité virale rapidement détruite au cours de la procédure d'extraction des acides nucléiques. La détection des antigènes viraux par ELISA est une méthode pertinente et complémentaire à la RT-PCR. Le diagnostic indirect ou sérologique se fonde sur la détection d'anticorps sériques spécifiques, de classe IgG ou IgM. Il s'agit d'une technique rapide et spécifique qui doit, elle-aussi, bénéficier d'une pratique sécurisée incluant l'inactivation de l'infectiosité virale des échantillons de sérum.

Le diagnostic virologique fait appel à des techniques qui exigent un savoir-faire et des équipements adaptés. Ceux-ci peuvent faire défaut sur les lieux mêmes de l'épidémie où l'on est conduit à effectuer souvent un diagnostic clinique probabiliste. Cependant, la mise en œuvre de laboratoires mobiles et autonomes, dotés d'équipements minimaux mais permettant des conditions de travail sécurisées, sont une alternative tout à fait pertinente.

La sécurité du diagnostic virologique et, d'une façon générale, de la pratique d'une activité de biologie médicale dans le contexte d'une infection suspectée ou avérée par le virus Ébola, est une question récurrente, même si elle apparaît beaucoup moins problématique que celle de la pratique des soins auprès des malades. Il paraît suffisant de s'appuyer sur la protection des personnels de laboratoire par des équipements protecteurs individuels adaptés, le confinement des manipulations dans des postes de sécurité microbiologique de classe I ou II, et le positionnement général de l'activité dans un laboratoire de sécurité P2 (ou *BSL-2*). Des confinements plus importants ont été imposés dans certains pays dont la France mais ils peuvent se révéler contre-productifs par les contraintes qu'ils engendrent. En dehors

des activités diagnostiques et d'expertise d'un centre national de référence, point n'est donc besoin d'un laboratoire P4 ou d'une forme dégradée de ce confinement maximal pour effectuer un diagnostic biologique sécurisé. Cependant, le nombre de laboratoires équipés et habilités pour le pratiquer est nécessairement limité sur le plan national.

Options thérapeutiques

Le traitement symptomatique de l'infection sévère déclarée est actuellement le seul recours universellement proposé [5]. Cependant, les propriétés du virus et de l'infection humaine permettent d'envisager des traitements spécifiques dont certains ont déjà fait l'objet d'essais thérapeutiques ou d'administration compassionnelle. L'action protectrice, voire curative, d'anticorps neutralisants principalement dirigés contre la glycoprotéine GP est une hypothèse rationnelle contre un virus se répliquant très activement et de façon lytique pour les cellules hôtes. Cette hypothèse justifie chez les malades l'utilisation de sérum de convalescent ou d'immunoglobulines purifiées à partir de ce sérum. Elle justifie également le recours à des anticorps monoclonaux produits *in vitro* par les techniques de recombinaison génétique et administrés seuls ou en association. C'est le principe du traitement expérimental par Zmapp®, un mélange de trois anticorps monoclonaux dont la disponibilité est actuellement limitée. L'ARN polymérase virale est une cible pertinente pour des inhibiteurs spécifiques. La ribavirine, un antiviral déjà commercialisé dans le contexte d'autres infections virales telles que l'hépatite C, est sans action *in vitro* contre les filovirus. En revanche, le favipiravir, qui est efficace contre le virus de la grippe, a donné des résultats prometteurs dans l'inhibition de la réplication du virus Ébola. D'autres enzymes ou composants viraux sont ciblés par des molécules actuellement en cours de développement tels que le TKM-100-802, un petit ARN interférent inhibant l'expression de deux gènes viraux [7].

La vaccination apparaît comme un objectif tout à fait raisonnable contre un virus qui provoque une infection aiguë n'évoluant pas vers la chronicité et suscite une réponse immunitaire protectrice. L'utilisation de virus inactivés pour induire une réponse immune protectrice n'a pas paru concluante. On s'oriente actuellement vers des vaccins subunitaires contenant des protéines virales fabriquées par génie génétique et des vaccins viraux recombinants tels que le virus de la vaccine, le virus de la stomatite vésiculeuse ou un adénovirus, exprimant des protéines d'intérêt du virus Ébola.

Le virus Ébola Zaïre d'Afrique de l'Ouest, une souche particulière ?

Une grande question du moment est de savoir si la souche Ébola Zaïre responsable de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest a des caractéristiques génétiques ou des propriétés de virulence particulières, et si elle est susceptible d'évoluer rapidement vers des formes plus agressives ou plus facilement transmissibles que la souche originelle. Rien ne paraît l'indiquer à l'heure actuelle. Des arguments plaident en faveur d'une

origine de cette souche virale située en Afrique de l'Ouest et non pas de l'importation récente de cette souche à partir des pays du centre de l'Afrique qui ont été le siège des épidémies antérieures [8, 9]. Les arbres phylogéniques établis à partir des séquences nucléotidiques virales obtenues au cours de l'épidémie confirment le positionnement particulier de cette souche par rapport aux autres souches d'Ébola Zaïre connues et montrent sa variabilité accompagnant les chaînes de transmission interhumaine, comme attendu [9, 10]. Les manifestations cliniques, même si les signes hémorragiques paraissent au second plan, ne sont pas significativement différentes des descriptions antérieures et les taux de mortalité sont comparables. La différence la plus marquante par rapport aux épisodes antérieurs est l'ampleur sans précédent de l'épidémie actuelle. Comme suggéré dans d'autres chapitres, des facteurs géographiques, culturels, sociétaux, économiques et politiques paraissent plus responsables du développement sans précédent de cette épidémie que les propriétés spécifiques de la souche virale en cause.

L'actuelle épidémie nous rappelle ainsi que la prise en charge et le contrôle aussi bien que le diagnostic et le traitement de l'infection à virus Ébola sont des objectifs tout à fait envisageables à partir du moment où des moyens déjà éprouvés au cours des épidémies précédentes sont mis en œuvre et de nouvelles approches rationnelles sont développées avec conviction. C'est une bonne nouvelle. Elle nous rappelle aussi que les épidémies à virus Ébola continuent à prospérer du fait non seulement de l'introduction accidentelle d'un virus animal dans les communautés humaines, par essence imprévisible, mais aussi de la peur, de l'ignorance, du refus d'approches médicales validées, et du manque de solidarité entre les peuples. Ce n'est pas une bonne nouvelle.

RÉFÉRENCES

[1] Georges-Courbot MC, Baize S, Georges AJ. Les filovirus. Virologie. 2007;11:105-20.

[2] Feldmann H, Sanchez A, Geisbert TW. Filoviridae : Marburg and Ébolaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; 2013. p. 923-56.

[3] Baize S. Ébola virus in West Africa: new conquered territories and new risks-or how I learned to stop worrying and (not) love Ébola virus. Curr Opin Virol. 2015;10:70-6.

[4] Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Kebela Ilunga B, Kabange F, Mbala Kingebeni P, *et al.* Ébola virus disease in the Democratic Republic of Congo. N Engl J Med. 2014;371:2083-91.

[5] Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, Brett-Major DM, Sall AA, *et al.* Clinical presentation of patients with Ébola virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med. 2015;372:40-7.

[6] Burd EM. Ébola virus: a clear and present danger. J Clin Microbiol. 2015;53:4-8.

[7] Bishop BM. Potential and emerging treatment options for Ébola virus disease. Ann Pharmacother. 2015;49:196-206.

[8] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, *et al.* Emergence of Zaire Ébola virus disease in Guinea. N Engl J Med. 2014;371:1418-25.

[9] Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, Park DJ, Kanneh L, *et al.* Genomic surveillance elucidates Ébola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. Science. 2014;345:1369-72.

[10] Alizon S, Lion S, Murall CL, Abbate JL. Quantifying the epidemic spread of Ébola virus (EBOV) in Sierra Leone using phylodynamics. Virulence. 2014;5:825-7.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1501-1504, séance du 4 novembre 2014

COMMUNICATION

Fièvre Ébola : « clinique »

François BRICAIRE *

Pour le clinicien le diagnostic clinique de la fièvre à virus EBOLA doit reposer sur une première approche s'appuyant sur un interrogatoire simple. Devant l'apparition d'une fièvre, sachant l'existence le plus souvent d'un phénomène épidémique, la première question est évidemment : venez-vous de la zone où sévit l'épidémie, la seconde est : quand avez-vous quitté cette zone ? Puisque l'incubation est au maximum de 21 jours. La troisième enfin est : Avez-vous été en contact proche, direct avec un malade atteint d'Ébola ? Question peut être plus difficile mais où une réponse positive est éventuellement possible.

Ce trépied d'interrogatoire est d'autant plus important que le médecin est à même de voir un patient pour une symptomatologie fébrile bien peu spécifique surtout au début ou les signes sont pseudo-grippaux donc parfaitement aspécifiques.

En effet après une période d'incubation allant de 48 heures à 21 jours maximum (en moyenne 7 à 10 jours), période silencieuse et où aucun risque de transmission virale n'existe survient brutalement une fièvre, d'intensité variable, supérieure ou égale à 38. Le syndrome fébrile s'accompagne de sueurs, de douleurs diffuses, souvent intenses, arthralgies, et céphalées. Cette phase correspond à une réponse inflammatoire à régression virale avec réponse cytofinique. La réponse immune s'amorce alors dont la qualité conditionnera l'évolution.

Très vite une asthénie rapidement intense, s'associe à des signes digestifs : douleurs abdominales, anorexie, diarrhées, nausées, vomissements.

Évocateur à ce stade est l'apparition d'une pharyngite révélée par une dysphagie et mise en évidence à l'examen d'un érythème buccal avec une conjonctivite, souvent une hépatomégalie. Existe parfois un érythème diffus, non prurigineux.

Après une inconstante et rapide amélioration transitoire survient vers le troisième jours une phase de déshydratation, avec hypovolémie, choc, oligoanurie, conséquence en partie des pertes digestives.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur François Bricaire
Article reçu le 4 mars 2015

À ce stade des signes hémorragiques apparaissent, fréquents dans certaines formes, ayant même donné à ces fièvres leur qualificatif d'hémorragiques, ils s'avèrent plus modérées dans cette épidémie de 2014 en Afrique de l'Ouest dans les territoires de Guinée d'abord, puis de Sierra Léone et du Libéria. Ces signes hémorragiques sont divers, volontiers multiples, témoins de perturbations de l'hémostase induites par le virus : épistaxis, hémorragies conjonctivales, hématuries, hématémèse, sang dans les selles.

Vers le 5e jour surviennent des signes de défaillance polyviscérale, des troubles confusionnels, puis très vite une défaillance cardiaque, des troubles neurologiques, des signes de pancréatite précédents l'évolution vers le décès au 7-10e jours.

Dans une étude reprenant des cas observés lors de l'épidémie de fièvre Ébola à Kickwit en 1995, la fièvre était présente dans plus de 90 % des cas, les troubles digestifs dans 50 à 90 %, la pharyngite dans 50 à 60 %, de même que les céphalées, le reste dans 10 à 20 % des cas, les saignements environ une fois sur deux.

Dans cette description clinique plusieurs éléments de mauvais pronostics peuvent être mentionnés : outre la notion éventuelle d'une forte contamination, une incubation courte, une progression rapide des symptômes, des signes digestifs intenses, l'existence tachypnée témoin d'une acidose, des œdèmes, une atteinte hépatique. Comme souvent en matière d'infection virale sévère, les femmes enceintes ou les jeunes enfants de moins de 5 ans sont des facteurs de risque d'évolutions sévères.

Lorsque l'évolution se fait vers une amélioration avec diminution des symptômes en quelques jours peuvent perdurer des arthralgies importantes, des myalgies et apparaître des localisations telles que des uvéites, des parotidites, des orchites.

Dans tous les cas une asthénie importante persistera pendant plusieurs semaines, la perte de poids régressera progressivement.

— Biologiquement, ici encore les éléments sont peu spécifiques avec des anomalies volontiers observés dans les viroses sévères et témoignant des atteintes d'organes.

L'hémogramme montre une leucopénie avec lymphopénie précédent parfois une hyperleucocytose, avec thrombopénie, existent des troubles de la crase sanguine et une CIVD biologique, les transaminases élevées, expression d'une cytolyse, alors que la bilirubine est modérément élevée ou normale. On peut observer une hyperamyalsémie, une augmentation des créatines phophokinases (CPK) témoin de la rhabdomyolyse. La profondeur de la lymphopénie, une élévation importante des D dimères, une hyperlactatémie sont considérées comme des éléments biologiques de mauvais pronostic.

L'évolution défavorable peut aller jusqu'à 90 % de mortalité. Dans l'épidémie de 2014, cette mortalité était initialement mentionnée à plus de 80 % pour descendre ensuite aux environs de 50 %. La guérison obtenue dans environ 50 % apparaît entre le 7e et 20e jours environ.

Si la crainte de faire des examens pour éviter au maximum une possible contamination pour le personnel de santé très soumis à ce risque, il importe toutefois d'insister sur l'importance dans ce contexte de ne pas laisser évoluer un éventuel paludisme à plasmodium falciparum. Cette crainte justifie en pareille circonstance un traitement systématique antipalustre, en l'absence de réalisation d'un frottis ou d'un test diagnostic sur bandelette.

La prise en charge d'une fièvre Ébola, évoquée sur les critères de fièvre associées à des troubles cliniques évocateurs dans un contexte épidémique doit sur place justifier immédiatement un isolement strict avec respect absolu des mesures de protection et d'hygiène pour le personnel soignant. Le diagnostic doit être confirmé par PCR sur un prélèvement sanguin possible en quelques heures. S'y associe parallèlement dans toute la mesure du possible le repérage des cas contacts pour en assurer la surveillance de façon quotidienne durant toute la période d'incubation.

Le traitement reste à ce jour symptomatique avec essentiellement une réhydratation la plus précoce possible par voie orale si la voie intraveineuse s'avère trop difficile à réaliser sur place. Antalgiques, anti-apyrétiques sont associés, de même que le traitement antipaludique tel qu'évoqué antérieurement. Le risque de surinfection justifie très vite la prescription d'une antibiothérapie certes à l'aveugle, éloignée des bonnes règles de prescriptions mais obéissant à des besoins d'urgence dans un milieu difficile et souvent isolé.

Quant à la crainte de voir un sujet ayant voyagé en zone atteinte et déclarant la maladie dans les trois semaines après son arrivée en France, il importe d'insister sur l'utilité des contrôles de la température fait à l'embarquement dans les aéroports des pays concernés par l'épidémie, la distribution de fiches faite à l'arrivée en France pour assurer la traçabilité et l'information sur les consignes nécessaires. Toute fièvre constatée sur une prise systématique de la température après le retour justifiera l'appel au SAMU centre 15, pour prise en charge protégée après vérification de la validité des critères des suspicions et transfert vers un centre référent où seront assurés isolement strict en chambre avec SAS et pression négative, confirmation du diagnostic et mise en place du traitement.

Au-delà du traitement symptomatique, seront utilisées des thérapeutiques plus spécifiques, dont certaines restent à valider : ainsi le sérum de convalescent, les anticorps monoclonaux, les antiviraux tel que le Favipiravir, antigrippal qui serait actif à des doses plus élevées et dont les études conduites sur le terrain en Guinée ont confirmé sa relative efficacité dans les formes de sévérité modérée, ou le Brincidofovir.

Seules des études dans le cadre de protocoles pourront confirmer l'efficacité de ces substances.

La mise au point d'un vaccin reste bien sûr fondamentale, et est en bonne voie ; nécessité d'autant plus grande que même si un vaccin ne se révèle efficace que dans les prochains mois, avec, peut on l'espérer, une réduction et peut être une disparition de cette épidémie, une nouvelle poussée dans le futur ne manquera pas de réapparaître.

RÉFÉRENCES

[1] Bah EI, Lama MC, Fletchet J, *et al.* Clinical presentative of patients with Ébola Virus disease Conakry Guinée, Dot 10, 1056 NEJMc,141,1249.

[2] Baize S, Pannetier D, Destereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba NF *et al.* Emergence of Zaire ebola virus disease in guinée-preliminary report. N Engl Med. 2014;doi:110.1056/NE/Moa1404505 (Epub ahaead of print).

[3] Bricaire F. Alerte-épidémie due au virus Ébola. La Presse médicale. 2014;43(11).

[4] Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P. Ébola hemorragic fever in Kikwit Democratic Republic of Congo, clinical observations in 103 patients. J inf Dis. 1999;179(suppl 1).

[5] Feldman H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet. 2011;377(9768):849-62.

[6] Gentilini M, Caumes E, Danis M, Richard-Lenoble D, Bégué P, Touze JE *et al.* Medecine tropicale, 6e ed, Paris Lavoisier, 2012. 744.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1505-1514, séance du 4 novembre 2014

COMMUNICATION

L'épidémie à virus Ébola en Guinée, ses conséquences sanitaires et socio-économiques

Aboubacar Sidiki DIAKITE *

INTRODUCTION

La République de Guinée est l'un des pays à faible revenu de l'Afrique de l'Ouest touché par l'épidémie de la maladie à virus Ébola. La déclaration officielle de l'épidémie a été faite par les Autorités nationales le 23 mars 2014, suite à la confirmation de cas par le laboratoire Pasteur de Lyon le 21 mars 2014. Mais la maladie à virus existerait dans le pays depuis décembre 2013 selon des enquêtes effectuées auprès des communautés de la Région Forestière. Cette situation découlerait des faibles capacités de surveillance des maladies, notamment en matière de diagnostic de laboratoire. Ainsi la Guinée est entrée directement en épidémie sans aucune réaction pendant les phases de pré épidémie et d'alerte selon la logique habituelle.

La Guinée est frontalière de la Guinée Bissau au Nord-Ouest, du Sénégal et du Mali au Nord, de la Côte d'Ivoire et du Mali à l'Est, du Libéria et de la Sierra Leone au Sud et de l'Océan Atlantique. Le pays est bordé de 300 km de côtes et s'étend sur 800 km d'Est en Ouest et 500 km du Nord au Sud. Sa superficie est 245 857 km^2. Sa population est estimée en 2012 à 11 658 138 habitants avec une croissance de 3,1 % en décalage avec sa croissance économique.

L'épidémie de la maladie à virus Ébola, touchant pour la première fois l'Afrique de l'Ouest, a profondément altéré l'état de santé des populations guinéennes tout en ralentissant le développement socioéconomique du pays

Selon la Banque mondiale, l'espérance de vie en Guinée serait de 56 ans et 55 % des populations vivraient sous le seuil de la pauvreté (BM, 2012). Le taux brut de mortalité est de 10,19 pour mille en 2012 avec un taux brut de natalité de 34 pour mille, soit un taux d'accroissement naturel de 2,38 % avec un indice synthétique de fécondité de 5,1. Le taux de mortalité maternelle serait de 724 pour 100 000 naissances vivantes avec un taux de mortalité infanto juvénile de 123 pour mille et un taux de mortalité infantile de 67 pour mille, selon l'EDS 2012.

* Inspecteur Général de la Santé de la République de Guinée.

Selon également I'EDS 2012, l'incidence et la prévalence des maladies transmissibles sont très élevées :

— paludisme : 44 % des premiers contacts ;

— tuberculose : 178 TPM+ pour 100 000 habitants ;

— VIH/Sida : 1,7 %.

Il faut noter que la méningite, le choléra et la rougeole sévissent de manière endémo-épidémique.

Les maladies non transmissibles comme le diabète sucré et l'hypertension artérielle sont en nette progression et comptent pour 14 % des décès hospitaliers.

Cette situation sanitaire est due essentiellement à la fragilité du système de santé caractérisé par :

— la faiblesse du système national de soins et services, par exemples en 2012 : seulement 45 % des accouchements sont assistés par du personnel qualifié ; 37 % des enfants sont complètement vaccinés et 47 % de populations disposent de moustiquaires imprégnées d'insecticides ;

— la faiblesse du système de gestion des ressources humaines pour la santé mal réparties entre les zones urbaines et rurales (17 % en zones rurales pour 70 % des populations) ;

— la faiblesse du système de financement de la santé: 26 USD de dépenses de santé par habitant et par an ; le financement de la santé par le budget national est faible et était de 1,75 % en 2013 avec pour conséquence le paiement par les ménages de 63 % des dépenses de santé et par les partenaires de 28 % contre 9 % à la charge de l'État ;

— la faible couverture en établissements de soins ayant pour conséquence que, 50 % de la population doit parcourir plus de 5 km pour avoir accès à un centre de santé ;

— la faiblesse du système National d'Information Sanitaire non encore informatisée entrainant du retard dans la collecte des données ;

— la faible gouvernance du système de santé avec la faible allocation budgétaire bien que secteur reconnu prioritaire.

Par ailleurs la malnutrition pose des problèmes. Ainsi la malnutrition chronique touche plus de 30 % des enfants et la malnutrition aiguë touche elle 10 % selon l'EDS 2012.

Quant à l'eau et l'assainissement, il faut noter que :

75 % de la population guinéenne a accès à de l'eau de boisson de source améliorée : 92 % en milieu urbain contre 65 % en milieu rural ;

21 % de la population totale, soit 35 % en milieu urbain et 11 % en milieu rural, utilise des latrines améliorées non partagées contre 25 % utilisant la nature pour la défécation.

CAUSES DE LA MALADIE À VIRUS ÉBOLA

Le système de santé guinéen n'était pas préparé pour faire face à l'épidémie de la maladie à virus Ébola au regard des faiblesses citées ci-dessus. Cette faiblesse est en lien avec les capacités nationales insuffisantes à couvrir de manière efficace toutes les personnes ayant besoin de protection sociale. L'instabilité politique et les troubles sociaux de ces dernières années ont beaucoup contribué à rendre inefficaces tous les efforts de renforcement des capacités des différents secteurs.

À la déclaration officielle de l'épidémie à virus Ébola l'insuffisance de couverture sanitaire de qualité a constitué un handicap important pour assurer des services de santé de base et une détection précoce des cas éventuels.

L'insuffisance du dispositif de communication n'a pas facilité la gestion des questions d'urgence, notamment en matière de lutte contre la maladie à virus Ébola.

Les concessions scolaires en général ne sont pas desservies en électricité, avec pour conséquences l'insécurité, la mauvaise conservation de certains produits médicaux là il en existe, etc.

Il faut également signaler que la plus grande part de la population est analphabète et que les questions d'éducation à la citoyenneté ne sont pas de pratique quotidienne. Ce qui a pour corollaire les difficultés en matière de rites, coutumes et mœurs débouchant sur la violence à l'égard des équipes sanitaires et la propagation de la maladie à virus Ébola.

La porosité des frontières, avec un flux de voyageurs non contrôlés pour la plupart a favorisé la multiplication des contacts et des difficultés dans leur identification, suite à des cas suspects ou avérés d'Ébola.

Les causes sont nombreuses. Elles sont économiques, culturelles et constituent malheureusement, des opportunités pour les politiques d'entrer en scène.

IMPACT DE LA MALADIE À VIRUS ÉBOLA SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ

L'épidémie de la maladie à virus Ébola a eu des impacts significatifs sur le fonctionnement du système de santé. Certaines formations sanitaires n'étaient plus opérationnelles en octobre 2014 à cause de la désertion et des décès de personnels de santé. La disponibilité en kits de médicaments essentiels et vaccins ainsi que d'équipements essentiels des établissements de soins a été réduite de fin 2013 à octobre 2014. L'utilisation des services de santé de 2013 a été réduite à moins de 50 % en 2014 pour les consultations et les hospitalisations. Les accouchements ont

été réduits d'environ 20 % de 2013 à 2014. La vaccination DPT3 a été réduite de 30 % de 2013 à 2014.

En termes d'activités, le niveau des principaux indicateurs de résultats a baissé dans les centres de santé et hôpitaux publics comme le montre le tableau suivant :

Indicateurs	Période		%
	Janv-Août 2013	Janv-Août 2014	
Consultations	2 939 800	1 224 689	42
Césarienne	11 060	9 345	84
Accouchements	44 800	39 657	89
Hospitalisations	71 052	32 879	46
Vaccination des enfants	224 000	157 432	70

Les baisses les plus importantes sont constatées dans les préfectures affectées : Conakry, Boffa, Gueckédou, Macenta, N'Zérékoré, Yomou et Siguiri, ce qui correspond à une population cible de près de 4 000 000 d'habitants.

Le niveau de financement (recettes internes et subventions de l'État) des structures de soins a chuté comme indiqué ci-dessous :

Indicateurs	Période		%
	2013	2014	
Recettes internes GNF (Francs guinéens)	7 200 000 000	2 600 000000	36
Subventions de l'état	20 000 000 000	0	0

La mise en œuvre des programmes de lutte contre la maladie est au ralenti au regard des prévisions d'extension des sites de prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME), de distribution des ARV et des moustiquaires imprégnées.

La faible performance du système de santé s'est aggravée et s'est exprimée par :

— la faible réactivité du système de santé face à la maladie en général et aux épidémies en particulier ;

— la faible disponibilité des produits de santé et des équipements de base pour la mise en œuvre des paquets de services essentiels au niveau des structures des districts sanitaires ;

— la faiblesse de l'offre, de l'utilisation et de la qualité des prestations dans les structures de soins ;

— la faible capacité du personnel en matière de prestation de services de santé intégrés et centrés sur la personne ;

— la faible mobilisation des ressources financières pour les prestations de services essentiels de santé.

La maladie à virus Ébola a touché 31 districts sanitaires sur 38 soit 9 millions d'habitants. Elle a affecté toutes les régions du pays ainsi que la zone spéciale de Conakry, la capitale. Cette épidémie s'est fait ressentir sur l'ensemble des composantes du système de santé. Elle a donc eu des répercussions sur les infrastructures et équipements médicaux, les prestations de services, la disponibilité, la qualité et la gestion des produits de santé, les ressources humaines, le financement de la santé, la Gouvernance du secteur de la santé, le système d'information sanitaire, bref sur toutes les facettes du système de santé.

Infrastructures et équipements

Les établissements sanitaires ont été très affectés. 94 centres de santé (soit 23 %) étaient fermés en novembre 2014 à cause de la désertion et/ou de décès du personnel de santé. Un hôpital de district a également été fermé en décembre 2014. Ce bilan s'ajoute au pourcentage déjà élevé des infrastructures en mauvais état (57 %) et dégrade les conditions d'accessibilité difficile mentionnées ci-dessus.

La couverture en équipements requis, la disponibilité en eau potable et en électricité n'est une réalité que dans moins de 10 % des centres de santé.

Prestations de services

Les prestations de services ont connu une baisse générale des activités dans les formations sanitaires particulièrement en matière de soins curatifs, de consultations prénatales, d'accouchements notamment assistés.

Les estimations préliminaires montrent une baisse de la fréquentation des centres de sante par les bénéficiaires qui s'est traduite dans les derniers mois par une baisse d'environ 58 % des consultations curatives. Le taux de vaccination a également baissé.

Même si la couverture de services à base communautaire a été renforcée à travers la mise en place des comités de veille et d'alerte précoce dans le cadre de la riposte de la MVE, il faut noter toutefois que la focalisation des activités des agents de santé communautaires sur les aspects épidémiologiques les a détournés des autres tâches qui leurs sont habituellement attribuées.

L'épidémie Ébola a eu un impact sur l'offre des services de santé et de nutrition. En outre le personnel de santé, au pic de l'épidémie et dans les communautés les plus affectées, a déserté les Centres de Santé. Les ressources humaines en santé sont de plus en plus dédiées à la réponse à l'urgence créée par l'épidémie de la maladie à virus Ébola.

Gestion des produits de santé

L'épidémie de la maladie à virus Ébola a fortement touché la gestion des produits de santé. L'impact sur le système pharmaceutique a été double. D'une part il est constaté une meilleure disponibilité d'un certain nombre de produits apportés dans le cadre de la riposte à Ébola et d'autre part, une fragmentation du système d'approvisionnement en médicaments essentiels et autres produits de santé.

La conséquence est que même si on observe dans les établissements sanitaires une plus grande disponibilité d'un certain nombre de produits, la traçabilité, la fiabilité, la qualité et la gestion de stocks, aux niveaux local, régional et national ne sont pas assurées.

En effet la crise liée à MVE a permis de mettre en évidence la faiblesse des capacités de production et de conservation des produits sanguins et dérivés ainsi que la sécurité transfusionnelle.

Ressources humaines en santé

L'impact de l'épidémie de la maladie à virus Ébola (MVE) est caractérisé par une augmentation globale de la densité en personnel de santé principalement dans les districts affectés par l'épidémie (1,3 à 2,6 professionnels pour 10 000 habitants). Cette augmentation est due au recrutement de personnels temporaires payés par l'aide extérieure mobilisée dans le cadre de la riposte. Cette amélioration apparente de l'effectif du personnel cache la focalisation des personnels temporaires sur des activités de riposte non intégrées au système de santé de district.

Financement de la santé

Les dépenses découlant du plan de riposte de la MVE avaient été estimées en 2014, à 134 millions d'USD, et ont été réévaluées pour 2015 à 295,7 millions d'USDI. La grosse majorité de cette masse financière est destinée aux activités de lutte contre la MVE. On a observé en 2014, une réduction des flux financiers publics vers les districts sanitaires, situation aggravée par la réorientation de fonds de l'aide internationale sur la lutte contre la MVE. Il en a résulté une aggravation du faible financement des institutions de prestations de soins. Le recouvrement des coûts est donc, plus que jamais la principale source de financement des districts sanitaires induisant une iniquité dans l'accès aux soins.

Gouvernance du système de santé

L'ampleur de la crise de la MVE a imposé la mise en place d'une structure assurant la coordination de la gestion de l'épidémie. L'impact a été positif quant à la riposte engagée.

La crise a permis de mettre en évidence la faiblesse du mécanisme de coordination au niveau national ainsi que la pertinence du dialogue politique en santé pour un meilleur alignement au processus de planification national y compris aux niveaux régional et district.

L'impact de la gestion de l'épidémie de MVE se traduit par le renforcement de la capacité des districts à assumer leurs responsabilités dans le domaine de la lutte contre la maladie y compris l'engagement communautaire. C'est un acquis important qu'il faudra capitaliser. Néanmoins, il sera également nécessaire d'assurer l'intégration de ces activités dans l'ensemble de celles menées par les districts.

Système d'information Sanitaire (SNIS)

Dans le contexte difficile de l'information sanitaire en Guinée, la crise de la MVE a entrainé une aggravation des retards dans la transmission et la complétude des rapports de statistiques sanitaires en 2014.

Le sous-système de surveillance épidémiologique et d'alerte précoce a montré des défaillances en début d'épidémie. Il a été renforcé dans sa capacité à gérer l'évolution de la crise. Des moyens importants (financiers et expertise internationale) ont été mobilisés à cette fin à tous les niveaux du système de santé.

La gestion de l'épidémie de MVE a permis la mise en œuvre des activités de Règlement Sanitaire international (RS1 2005) à travers les réunions transfrontalières et les échanges de bulletins épidémiologiques.

Nutrition

Selon le PAM, 890 000 à 950 000 personnes seront affectés par l'insécurité alimentaire en Guinée cette année et de ce nombre, 150 000 à 210 000 le seront à cause de l'épidémie Ébola. L'insécurité alimentaire étant une cause majeure de malnutrition dans le contexte guinéen, il est à prévoir une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la malnutrition aigüe et chronique en Guinée, il est prévu une évaluation de la situation.

Eau et assainissement

Le retrait des partenaires extérieurs techniques et financiers a freiné la mise en œuvre des projets et programmes du secteur EHA.

La réticence des communautés dans la mise en œuvre des programmes et projets EHA.

Les partenaires de terrain ont rencontré des difficultés dans la réalisation des activités EHA (agressions physiques, destruction de matériels, etc.).

La réorientation des fonds du programme DGIS à la riposte contre Ebola.

Le ralentissement des activités économiques a empêché le financement de certains projets programmés à travers le Budget National de Développement (BND).

La non-participation des cadres Guinéens du secteur EHA aux rencontres internationales (réunion, séminaires, etc.).

RÉPONSE À LA MALADIE À VIRUS ÉBOLA (MVE)

Stratégie

La stratégie de la réponse à la maladie à virus Ébola (MVE) est fonction des différentes phases qu'elle présente

— Pré-épidémie
— Alerte (détection, enquête et évaluation des risques)
— Épidémie (opérations de lutte)
— Post-épidémie

Les faibles capacités de surveillance et de diagnostic de laboratoire des maladies n'ont pas permis à la Guinée de se préparer et de réagir dès le début. Ce qui aurait empêché la propagation de la maladie. Ainsi la Guinée a commencé par la phase 3 donc directement les opérations de lutte c'est à dire à la phase d'épidémie.

Coordination des activités

Le Comité National de Crise Sanitaire comprenant les cadres nationaux et tous les partenaires au développement du secteur santé était en place depuis les graves crises de janvier et février 2007. Surpris par la maladie et son ampleur, le Comité National de Crise Sanitaire été réactivé et restructuré en différentes commissions :

— Coordination ;
— Surveillance, suivi des contacts, alerte, investigation, laboratoire et gestion des données ;
— Prise en charge des patients, gestion des corps, prévention et contrôle de l'infection dans les structures sanitaires ;
— Logistique ;
— Communication et mobilisation ;
— Finances et gestion des ressources (indépendante du Comité et rattachée à l'Autorité sanitaire).

Pour la supervision par le Gouvernement un Comité Interministériel de Coordination a été mis en place.

Les instances de coordination ont été définies comme suit :

— Réunion quotidienne de coordination ;
— Point de presse hebdomadaire ;
— Réunion quotidienne du Comité Interministériel.

Un Plan national de riposte a été élaboré et budgétisé. Par ailleurs des initiatives furent prises dans le cadre de la Mano River Union, la Communauté des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO) et de l'Union Africaine et ont permis d'élaborer des mesures harmonisées dans les pays affectés.

CONSTATS

La gestion de l'épidémie a révélé des insuffisances importantes dans :

— la mobilisation des ressources par les pays et la Communauté Internationale ;
— la surveillance et la prise en charge des cas et le suivi des contacts ;
— la communication, l'information et la sensibilisation des populations ;
— la prévention et le contrôle de l'infection dans les établissements de santé ;
— le suivi, l'évaluation et le contrôle de la mise en œuvre des stratégies sur le terrain ;
— la gestion des réticences, résistances et violences communautaires ;
— l'application des mesures harmonisées sous régionales ;
— les attitudes des personnels de santé en matière de prévention et de contrôle de l'infection dans les établissements de santé qui ont conduit à de lourdes pertes en vies humaines parmi eux (personnels de santé).

LEÇONS À TIRER

Comme leçons à tirer dans la gestion de l'épidémie de la maladie à virus Ébola (MVE), il faut noter que

— les démarches spécifiques sont nécessaires pour la résilience de chaque Communauté ;

— les pays devraient disposer de ressources minima pour les premières actions de riposte face aux épidémies de maladies infectieuses du genre pour éviter toute détection tardive et toute prise en charge tardive des cas ;

— les actions concertées sont indispensables pour la réussite de la lutte contre l'épidémie de la maladie virus Ébola car chaque pays affecté constitue un risque pour les autres étant donné la forte mobilité entre pays et le partage des communautés ;

— le leadership national est indispensable pour une lutte efficace mobilisant les différentes composantes de la société et de la communauté internationale ;

— la coordination nationale des interventions des partenaires et de la Communauté internationale est également un véritable gage de réussite.

CONCLUSION

L'épidémie de la maladie à virus Ébola a montré de graves défaillances du système de santé de la Guinée. Ainsi le contrôle de la maladie à virus Ébola passe nécessai-

rement par le renforcement des capacités nationales pour la préparation, la détection précoce des maladies infectieuses et un dispositif organisationnel de riposte efficace.

Par ailleurs, la maladie à virus Ébola n'est pas seulement un problème de santé mais un problème majeur de ralentissement économique pouvant conduire à des risques politiques et sociaux pour les pays affectés.

Pour finir la maladie à virus Ébola est une menace mondiale à laquelle aucun des pays affectés ne pouvait y faire face sans l'intervention des partenaires et de la Communauté Internationale.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1515-1527, séance du 4 novembre 2014

COMMUNICATION

Évaluation des antiviraux dans la maladie à virus Ébola, Guinée, 2014-2015 : Enjeux et perspectives

MOTS-CLÉS : FIÈVRE HÉMORRAGIQUE À VIRUS ÉBOLA

Antiviral drug evaluation in Ebola Virus disease, Guinea, 2014-2015: Challenges and perspectives

KEY-WORDS : HEMORRHAGIC FEVER, EBOLA

Denis MALVY * et le Groupe d'étude JIKI¥[1]

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

RÉSUMÉ

La recherche clinique en situation épidémique causée par un agent infectieux hautement pathogène est un enjeu complexe en contexte de ressources limitées. Elle est soumise à la capacité des équipes d'investigateurs à intégrer et adapter leur activité dans le soin à travers une interaction avec les équipes cliniques engagées sur le terrain. L'acception de la dimension culturelle de cette activité est un prérequis à la mise en place d'un programme. L'essai JIKI a été conduit en Guinée en 2014-2015, dans le but d'évaluer la place d'un antiviral, le favipiravir, chez le patient atteint de maladie à virus Ébola. Les résultats de cet essai pionnier indiquent la faisabilité de conduire un essai thérapeutique au cours d'une épidémie non contrôlée et en contexte hostile. Ils ont permis d'identifier les critères adaptés à l'évaluation des signaux d'activité d'un antiviral au cours d'une infection émergente, létale et à propension épidémique, comme les fièvres hémorragiques virales.

SUMMARY

Accomplishment of therapeutic clinical trials in the midst of an uncontrolled and devastating epidemic in resource-poor communities is complex and challenging. Key issues rely to

* Secteur de médecine tropicale et santé internationale clinique, Service des maladies infectieuses et tropicales ; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et INSERM U 897/1219 Centre René-Labusquière Université de Bordeaux, Bordeaux, France ; e-mail : Denis.malvy@chu-bordeaux.fr

Tirés à part : Professeur Denis MALVY, CHU Pellegrin, Place-Amélie-Raba-Léon, 33075 Bordeaux
Article reçu le 12 février 2016.

[1] ¥ Espoir en langue Malinké

close collaboration between research and clinical teams involved in care in the field. Indeed, it is of prime importance to consider cultural dimensions when aiming to build trust within communities and flexibility to adapt trial procedures to field constraints. The JIKI trial, a sequential single-arm proof-of-concept trial, has been implemented in Guinea in 2014-2015 with the aim to evaluate the efficacy of the antiviral favipiravir in decreasing mortality and tolerance in patients with acute Ebola virus disease. Research was integrated into care to inform clinical management of patients. This pioneer trial illustrates challenging inputs for producing scientific and ethical gains for the benefit of vulnerable populations in the context of an international emerging or re-emerging infectious disease event.

INTRODUCTION

L'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ébola qui a sévi en Afrique de l'ouest en 2014 et 2015 a été d'une ampleur sans précédent. Elle a objectivé l'émergence du virus Ébola Zaïre à distance de son espace historique et sa circulation dans l'ensemble de la ceinture tropicale de l'Afrique [1]. La dimension de l'épidémie, qui a principalement concerné la Guinée, la Sierra Leone et le Libéria a largement dépassé l'expression de l'ensemble des épidémies précédentes, tant par sa durée que par le nombre de sujets infectés. Au moment de son contrôle, en janvier 2016, plus de 28 500 cas de maladie à virus Ébola (MVE) avaient été rapportés, avec une mortalité globale estimée aux alentours de 40 %. Son tableau clinique désastreux et le taux élevé de létalité en rapport confirment le caractère hautement pathogène de l'agent infectieux [2]. Cette épidémie a constitué un défi pour les pays concernés et pour la communauté internationale, en vue de son contrôle, mais aussi en vue de combler un recours limité à des stratégies vaccinales et thérapeutiques spécifiques.

LA MALADIE À VIRUS ÉBOLA

La maladie s'exprime au terme d'une durée d'incubation pouvant s'étendre de 3 à 21 jours, généralement de 10 à 14 jours. Son expression, hyper-aiguë, d'une durée de 5 à 15 jours est structurée de manière didactique par la succession : i) d'une phase dite sèche rendant compte d'un syndrome fébrile algique sévère, volontiers éruptif et assorti d'une asthénie empêchante, et ii) d'une phase dite humide, corolaire d'une production des excrétas, hautement infectieux, constitués de vomissements et diarrhée profuses [3, 4]. Une fois les symptômes apparus, la forme péjorative de la maladie évolue rapidement et à travers une réponse immunitaire inadaptée et inaboutie vers une défaillance d'organes réfractaire, parfois complétée par un syndrome hémorragique diffus. Le décès survient dans un tableau de choc septique, de collapsus cardio-circulatoire, de défaillance splanchnique et d'hyperpathie [5, 6]. Le patient survivant ou convalescent est à risque de manifestions à distance de nature réactionnelle à type d'atteinte oculaire ou articulaire. Dans une proportion moindre quoique non encore établie, des rechutes ont été documentées, causées par des virus exprimés à partir de réservoirs immunologiquement sanctuarisés,

tels le globe oculaire ou l'encéphale. La permanence de sites privilégiés chez le convalescent renvoie au portage de l'infectieux d'une durée prolongée dans le sperme ou dans le lait maternel. Ce fait est à considérer dans l'évaluation du risque de constitution de chaines de transmission ancillaires à celle déterminées par la transmission habituelle par contact de personne infectée et excrétrice ou de corps de défunt.

LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ÉBOLA AU COURS DE L'ÉPIDÉMIE D'AFRIQUE DE L'OUEST

En l'absence de traitement spécifique identifié, la stratégie thérapeutique de la maladie aiguë comporte en premier lieu, la prise en charge précoce et au mieux anticipée des complications. Elle est réalisée dans des Centres de prise en charge et Traitement des patients atteints de MVE (CTE) déployés sur le terrain épidémique. Les CTE sont en règle gérés par des organisations non gouvernementales (ONGs) dont la place est centrale dans la réponse à l'urgence et dans lesquels les patients sont référés le plus précocement possible, diagnostiqués et reçoivent une norme de soins de support (Figure 1). Le traitement standard (TS) optimal de support est le seul traitement recommandé. Il est inauguré dès le diagnostic. Il a comme pivotl'administration de sels de réhydratation par voie orale, puis une réhydratation hydro-électrolytique parentérale intensive (parfois qualifiée d'agressive). Il est complété par une antibioprophylaxie en vue de la prévention des comorbidités bactériennes secondaires par pathogènes entéro-invasifs, le traitement présomptif du paludisme, une nutrition de support par compléments adaptés à un apport calorique et protidique élevé (entre autre à base de pâte d'arachide), le traitement symptomatique antipyrétique et antiémétique et la prise en charge de la douleur et de la dépression de patient en grand détresse.

CONTEXTE ET FARDEAU DE L'ÉPIDÉMIE ÉBOLA D'AFRIQUE DE L'OUEST

L'afflux des patients a été considérable, souvent marqué par des groupes de patients mobilisés ou référés à distance, avec retard et dans un stade avancé et donc précarisé de la maladie. Le taux de létalité a pu atteindre 70 % dans certains centres et les membres du personnel soignant ont payé un lourd tribut à leur engagement et ont contracté la maladie. Le contexte de l'épidémie dans sa phase active et expansive n'offrait pas a priori les critères compatibles avec la mise en place d'une activité de recherche clinique et de mise en place d'une évaluation de stratégies thérapeutiques.

Ainsi, en septembre 2014, les capacités des CTE étaient souvent dépassées, avec des équipes de soins épuisées et entièrement dévolues à la gestion palliative des soins de base. Le nombre des CTE fonctionnels était insuffisant et peu disposaient

FIG. 1. — Illustration de la prise des constantes vitales d'un patient atteint de maladie à virus Ébola dans le cadre du traitement standardisé, Centre de traitement Ébola, Nzérékoré, Guinée, 2015 (Photo Sylvain Cherkaoui/Cosmos pour ALIMA, avec accord du patient)

de la capacité d'accueillir une activité d'évaluation du soin. Du point de vue fonctionnel, la prise en charge de base ne disposait pas de la proximité des outils biologiques tels l'ionogramme sanguin ou la mesure de la fonction rénale dans l'évaluation par exemple de l'administration des solutés de réhydratation. Il n'existait pas de protocole d'étude ou d'essai anticipé pour un déploiement sur le terrain épidémique à la fois en raison du facteur limitant lié à la mobilisation de ressources humaines à partir d'équipes expérimentées, de l'absence de visibilité vis-à-vis d'options thérapeutiques crédibles en vue de leur évaluation et de fonds mobilisables. Par ailleurs, les systèmes de santé des pays affectés ne pouvaient guère compter sur une culture établie dans le domaine de la recherche. Enfin, la peur et le désespoir des populations affectées dans un contexte d'incurie trouvaient l'écho de rumeurs, réticences, résistances, voire d'une hostilité parfois violente à l'image et aux activités des CTE et des ONGs. Dans ce cadre, le terme de « recherche » se trouvait assimilable au rang de suspicion d'expérimentation illicite.

LE MÉDICAMENT À L'ÉPREUVE DE L'ÉPIDÉMIE À VIRUS ÉBOLA

C'est dans ce contexte que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a convoqué une consultation d'experts en vue de l'identification de médicaments susceptibles

d'être candidats à l'évaluation de leur activité, efficacité et tolérance chez le patient atteint de MVE [7]. Elle répondait au besoin urgent d'identification de médicaments capables de contribuer à diminuer la mortalité au cours de la MVE, sachant qu'aucun des produits candidats n'avaient suivi le programme de développement qui précède habituellement les essais d'efficacité. Dans ce cadre, plusieurs candidats avaient été identifiés, dont : i) le ZMapp, une association de trois anticorps monoclonaux humanisés ciblés contre la glycoprotéine du virus Ébola, susceptibles entre autre d'inhiber la fusion des particules virales avec le récepteur spécifique des cellules cible et qui avait été administré à titre compassionnel chez des patients atteints de MVE ; ii) le TKM-Ébola, une association de deux ARN interférents de petite taille dont les séquences sont complémentaires de celles de la polymérase du virus Ébola Zaïre et du complexe génique VP35 du virus Ébola Zaïre ; et iii) des inhibiteurs nucléosidiques dont le favipiravir et le brincidofovir [8]. Trois critères étaient établis pour un médicament afin d'être candidat pour un essai clinique : la disponibilité de données de sécurité chez l'humain, l'objectivation d'une efficacité contre le virus Ébola *in vitro* à partir d'études pré-cliniques, et la disponibilité d'un stock suffisant du produit [7]. Le favipiravir, un analogue nucléosidique dont le métabolite actif inhibe la réplication virale probablement par inhibition de l'ARN polymérase ARN-dépendante était le seul antiviral remplissant les trois critères [9]. Le produit, initialement développé et approuvé au Japon pour le traitement des infections sévères à virus influenza disposait d'une activité documentée contre le virus Ébola chez la souris [10-12]. Sa bonne sécurité d'utilisation avait été attestée chez plus de 2 000 sujets sains participant à des essais de phase I ou chez des patients inclus dans des essais de phase II ou III concernant le traitement de la grippe par le favipiravir [13]. Le produit était disponible et avait été administré à titre compassionnel chez plusieurs professionnels de santé atteint de MVE évacués d'Afrique de l'ouest vers l'Europe.

ENJEUX ÉTHIQUES

À la fin 2014, les conditions pour inaugurer des essais Ébola avec un essai randomisé n'étaient pas remplies et cela pour au moins deux raisons. Compte tenu du nombre élevé de patients se présentant simultanément dans les CTE et du taux très élevé de létalité, il apparaissait éthiquement inacceptable de tirer au sort des patients d'une même famille ou du même village en vue de recevoir ou non un médicament expérimental, en ayant recours à un mode de randomisation impossible à comprendre par des patients de présentation très sévère [14]. Par ailleurs, dans le contexte de rumeurs d'expérimentation illicite et de perception péjorative de l'image des CTE liées aux procédures d'isolement strict, le choix inaugural d'un design de randomisation aurait été responsable d'un retard voire d'un refus encore plus élevé du recours au soin de la part de patients [15, 16].

L'ESSAI JIKI

Les objectifs

Dans des conditions très inhabituelles, notre groupe a donc décidé de mettre en place un essai pilote évaluant le favipiravir chez les patients atteints de MVE en Guinée. Il s'agissait d'un essai de phase II, multicentrique et non-randomisé dans lequel les patients recevraient le favipiravir en même temps que le traitement standard de support [17].

Les objectifs de cet essai étaient d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'un essai conduit en situation d'urgence dans le contexte d'une épidémie d'Ébola de grande ampleur et de produire des données concernant la tolérance et l'efficacité du favipiravir administré à hautes doses en vue de la diminution de la mortalité et de la virémie chez le patient atteint de MVE.

Cet essai appelé JIKI (« espoir » en langue Malinké) a été enregistré sur clinicaltrails.gov (NCT02329054) et a été approuvé par trois comités d'éthique, le Comité institutionnel de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, France), le comité d'éthique international de Médecins Sans Frontières (MSF) et le Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé de Guinée.

La mise en place

JIKI a été conduit dans quatre CTE en Guinée, trois localisés en Guinée forestière (Guéckédou, Nzérékoré, Macenta, respectivement dirigés par MSF, l'Alliance for International Medical Action — ALIMA — et la Croix Rouge Française) et le Centre localisé à Conackry-Gbessia dévolu à la prise en charge des soignants géré par le Service de Santé des Armées.

La décision de mettre en place l'essai a été prise le 7 septembre 2014. Il aura fallu seulement treize semaines pour ouvrir le premier site d'investigation et de commencer le recrutement. Cette période a été consacrée à la constitution du consortium transdisciplinaire de l'essai, la rédaction du protocole, la recherche des fonds, la négociation avec le laboratoire dépositaire du favipiravir, l'identification des sites de l'essai, les démarches auprès des trois comités d'éthique, l'organisation de l'acheminement du produit et la préparation de l'essai sur le terrain [17]. Elle a fait intervenir plusieurs acteurs en sciences humaines et sociales. La première action était une phase intensive de communication avec la communauté, à la fois en dehors (chefs communautaires) et à l'intérieur des CTE. À l'extérieur, un comité de suivi communautaire de l'essai, incluant les représentants politiques et communautaires locaux a été établi. À l'intérieur des centres, plus de 320 membres des équipes médicales, para-médicales et non-médicales et ont participé à un total de dix-neuf réunions de préparation. Le recrutement a commencé le 17 décembre 2014, à un moment où l'épidémie commençait à décroître dans le foyer initial de Guinée forestière (Figure 2).

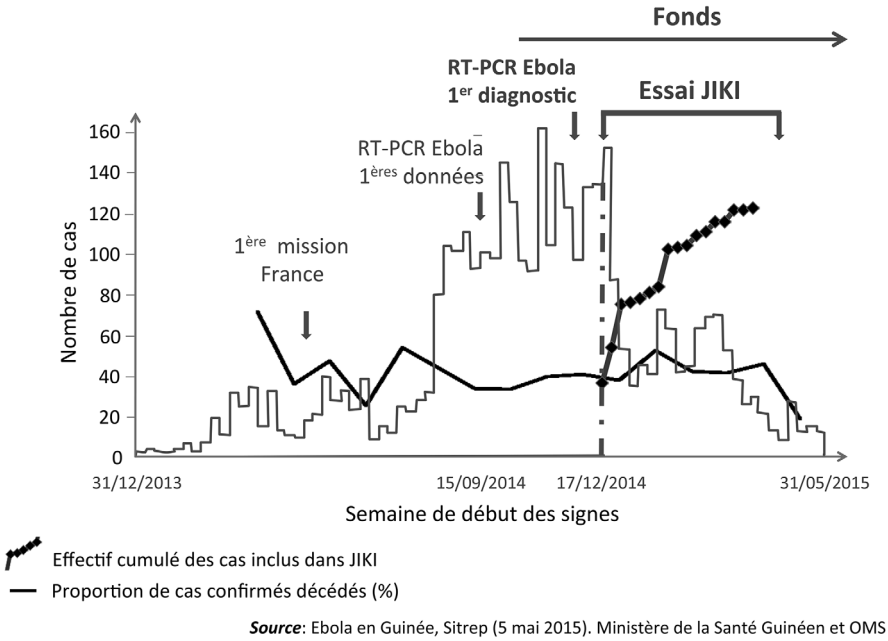


FIG. 2. — Distribution des cas notifiés par semaine, et rythme des inclusions dans l'essai JIKI — épidémie d'Ébola, Guinée, 2014-2015

Principes initiaux

À la mi-décembre 2014, avant l'inclusion du premier patient, nous avons partagé la base de données concernant les patients pris en charge dans les CTE dirigés par MSF en Guinée forestière depuis le début de l'épidémie, dans laquelle figuraient plusieurs variables d'importance : âge, sexe, date de début des signes et symptômes, issue clinique. Cette période comprenait pour 540 patients la disponibilité à compter du 15 septembre 2014 d'information sur la charge virale du virus Ébola exprimée en termes de Cycle threshold (*Ct*) de test RT-PCR pour le virus Ébola (RealStar® Filovirus Screen RT-PCR kit 1.0, Altona Diagnostics). Le *Ct* est la valeur de cycle correspondant au signal détecté et est donc inversement proportionnel à la charge virale. Ce test a été réalisé sur le terrain dans les laboratoires adjacents aux CTE (Figure 2). L'analyse des données de mortalité conduite en janvier 2015 a établi une association indépendante et robuste de la mortalité avec la charge virale pour le seuil discriminant à la valeur de $Ct = 20$, ainsi qu'avec l'âge (avec les seuils de 6 et 30 ans). Cette population des patients hospitalisés dans les mêmes sites et au cours des trois mois précédant l'essai, et bénéficiant des procédures de soin identiques a constitué le groupe comparateur dit historique. Enfin, l'inauguration de l'essai a été accompagnée de la disponibilité sur le terrain de tests biochimiques de base, avec des paramètres comptant l'ionogramme et la fonction rénale.

Méthode et intervention

Les critères d'inclusion étaient l'âge supérieur ou égal à un an, un poids corporel supérieur à 10 kg, le test RT-PCR pour le virus Ébola positif, et l'obtention d'un consentement éclairé. Les critères d'exclusion étaient la grossesse et la perte de la voie orale.

Les participants commençaient le traitement dès l'obtention du consentement éclairé (Jour-0), dans une émulation entre soignants, biologistes et investigateurs privilégiant la précocité de l'orientation clinique et la rapidité du diagnostic. Le favipiravir (Toyama-Chemical, comprimé à 200 mg qui peut être écrasé ou mélangé à un liquide) était administré pendant dix jours (Figure 3). Dans la mesure où des concentrations de favipiravir plus élevées étaient nécessaires pour inhiber la réplication du virus Ébola que pour H1N1, la dose pour Ébola devait être plus élevée que celle utilisée pour les infections à virus influenza. Nous avons utilisé des données *in vivo* et *in vitro* sur le favipiravir afin d'identifier la concentration plasmatique cible. Une modélisation a été appliquée dans le but de déterminer la posologie attendue pour atteindre cette cible [18]. La dose adulte était de 6 000 mg à Jour-0 (H0 : 2 400 mg ; H8 : 2 400 mg ; H16 : 1 200 mg) et 2 400mg (1 200 mg deux fois par jour) de Jour-1 à Jour-9. Pour les enfants, la dose était adaptée en fonction du poids corporel [19]. Le critère de jugement principal était la mortalité à Jour-14. La mortalité était comparée aux taux observés au cours des trois mois précédent l'essai, en général, et en fonction de l'âge et de la charge virale de base, déterminée par la valeur de *Ct*. Des échantillons de plasma congelés étaient acheminés vers un laboratoire de référence BSL4 pour la mesure de la charge virale ARN à partir d'une technique de référence quantitative (exprimée en copies de génome/mL).

Données principales

L'ensemble des résultats de l'essai JIKI ont été détaillés par Sissoko et *coll.* [17]. Entre le 17 décembre 2014 et le 8 Avril 2015, 126 patients ont été inclus et 111 analysés (99 adultes et adolescents âgés de plus de treize ans ; 12 jeunes enfants de moins de 6 ans (Figure 2). Les valeurs de *Ct* de base étaient fortement corrélées à celles de la charge virale ARN (Ct = 20 correspondait à 7,7 $\log_{10}$ copies de génome/mL) [17]. Brièvement et s'agissant du synopsis des principaux résultats, chez les patients avec un *Ct* de base < 20, 44 % présentaient une créatininémie ≥ 300 μmol/L, 67 % une valeur sérique d'ASAT ≥ 1 000 IU/l et 30 % une valeur de CPK ≥ 4 000 UI/l. Chez les patients avec un *Ct*≥ 20, les valeurs respectives étaient de 14 %, 26 % et 12 %. La mortalité était plus basse que les taux immédiatement antérieurs à l'essai chez les adultes et les enfants de plus de treize ans avec un Ct≥ 20 (20 % vs. 30 %) et quelque peu plus élevée chez ceux ayant un *Ct* < 20 (91 % vs. 85 %) et chez les enfants de moins de 6 ans (75 % vs. 70 %). Ces différences n'atteignaient pas le niveau de significativité statistique. Chez les patients qui ont survécu, la charge virale ARN diminuait rapidement (Figure 4). Le favipiravir était bien toléré.

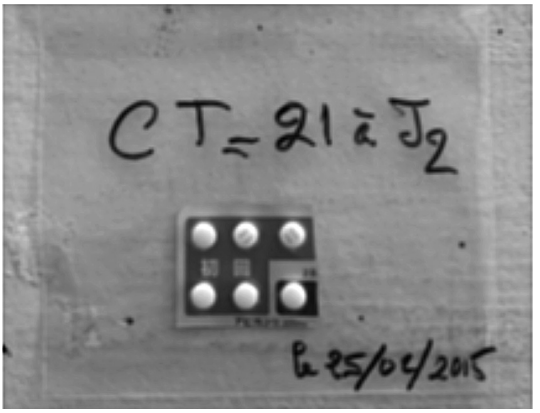
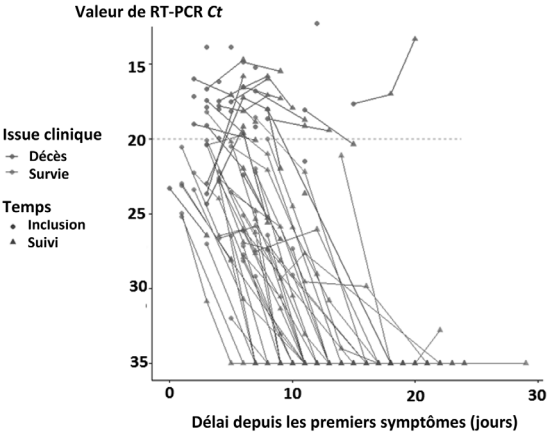


FIG. 3. — Blister anonymisé de prise de Favipiravir (information supllémentaire sur la valeur de *Ct* du patient pris en charge à la date indiquée), essai JIKI, épidémie d'Ébola, Guinée, 2014-2015 (Photo Jean-Michel Dindart)



	Valeur RT-PCR *Ct* à l'inclusion	
	<20	≥20
RT-PCR négative (%)		
à J2 du traitement	0 (0%)	11 (28%)
à J2 du traitement	1 (4%)	20 (51%)
Gain médian en *Ct*		
J2 – Inclusion	+ 1.5	+ 5.2
J4 – Inclusion	+ 2.9	+ 12.3

FIG. 4. — Cinétique de charge virale exprimé en valeur de *Ct* (valeur seuil de positivité par RT-PCR) pour le virus Ébola, essai JIKI, Résultats intermédiaires (69 premiers patients adultes — 17/12/2014-20/01/2015), adapté d'après [20].

Les leçons clé

L'essai pionnier JIKI a été mis en place en trois mois dans des sites de traitement éloignés et dans un environnement de tensions communautaires. Le premier fait issu de cette expérience est que les essais cliniques en rapport avec une urgence sanitaire sont concevables et réalisables dans le contexte d'une épidémie extensive causée par un agent hautement pathogène. Cette réussite est en large partie le résultat d'une collaboration entre investigateurs, autorités de santé, ONGs,

dirigeants communautaires et patients. JIKI est le premier essai à avoir évalué un traitement spécifique dans la MVE et est l'essai de la plus grande taille réalisé dans le domaine. Malgré le remarquable délai raccourci dévolu à sa mise en place, JIKI a été inauguré au début de déclin de l'épidémique en Guinée forestière (Figure 2). Cette réactivité pourtant partiellement efficace souligne la nécessité d'anticipation concertée en amont des épidémies de maladies émergentes dans la conception de protocoles de recherche clinique, d'un partenariat Nord-Sud renforcé et de mises à disposition de ressources financières et humaines [20]. Indépendamment du facteur limitant lié au recrutement des cas, il en va de la contribution attendue de la recherche clinique aux mesures de contrôle de l'épidémie en coordination avec les autres interventions. Les données de l'essai autorisent des conclusions nuancées [17].

Nous ne pouvons pas conclure sur l'efficacité de la monothérapie par l'antiviral, et nos données sur la tolérance, même si elles ne sont pas aussi solides que si nous avions eu recours à la randomisation, encouragent l'évaluation de doses plus élevées.

L'essai JIKi a généré des données sur la MVE qui permettent d'orienter le design des futures études en vue de réponses définitives et de recommandations. Nos données ont attesté la fréquence des anomalies aiguës de la fonction rénale, leur association avec une charge virale très élevée et une lyse tissulaire diffuse déclinant le choc septique viral, et leur relation avec l'installation des défaillances multi-viscérales. Elles ont attesté la valeur pronostique robuste des valeurs basses de *Ct*. Ces informations étaient déjà clairement établies au terme de l'inclusion des 60 premiers patients et ont motivé la présentation devant la communauté scientifique et les autorités sanitaires nationales des résultats intermédiaires de l'essai [20]. Les résultats de JIKI suggèrent que les essais cliniques dans la MVE doivent systématiquement stratifier les analyses en fonction de la valeur de base du *Ct*, en tant que marqueur de substitution de la charge virale. Ils suggèrent que le favipiravir du moins dans le cadre d'une monothérapie conserve une niche d'investigation dans la maladie aiguë chez les sujets ayant une virémie de niveau modérément élevé à élevé et avant l'installation de défaillance viscérale [17].

PERSPECTIVES

L'essai JIKI a intégré la recherche clinique au sein de la démarche de soin sur le terrain épidémique. Cette exigence doit guider le développement d'approches méthodologiques innovantes, dotées de flexibilité et d'adaptation en fonction de nombreux critères contextuels. Ces approches devront assumer la nécessité du recrutement d'effectifs de taille considérable, y compris dans les designs avec randomisation, dans la recherche du meilleur niveau de preuve de l'efficacité de stratégies spécifiques évaluables dans la MVE.

Enfin, l'intégration de la recherche dans la démarche de soin, l'expérience de la conduite d'un premier essai et la capacité de flexibilité ont encouragé notre équipe à

évoluer vers une activité de recherche clinique ambulatoire. Ainsi en avril 2015, l'équipe de l'essai JIKI s'est déplacée des sites de Guinée forestière où l'épidémie était contrôlée vers la Guinée côtière où l'épidémie avait émergé. Une seconde phase du programme d'évaluation thérapeutique a consisté à être opérateur sur mandat des autorités nationales du continuum de l'évaluation du favipiravir. Cette dispensation a été réalisée dans le cadre d'une prescription encadrée et d'un registre d'approbation accélérée et temporaire d'utilisation, propice à une image attractive des CTE dispensateurs. Elle a permis de structurer deux CTE en vue des pré-requis leur permettant de devenir site investigateur, et d'y implanter en juin 2015 l'essai JIKI-Mapp. Ce deuxième essai a été développé en Guinée côtière en partenariat entre l'INSERM et le National Institute of Health (NIH) américain et était constitutif de l'essai multi-pays intitulé Medical Counter Measures (MCM) essai Ebola. Il a visé l'évaluation de l'activité du ZMapp par un essai comparatif randomisé [7].

CONCLUSION

Au terme de deux ans d'épidémie de MVE en Afrique de l'ouest, aucun traitement n'a pu établir la preuve univoque de son efficacité. Le développement a été interrompu ou suspendu pour plusieurs des produits initialement listés par les autorités internationales et des incertitudes demeurent sur les possibilités de mise à disposition pour d'autres. L'expérience de la recherche clinique en situation épidémique a néanmoins généré un nouveau paradigme à porter aux mesures d'anticipation et de prise en charge des populations exposées au risque d'épidémie par agents hautement pathogènes émergents ou ré-rémergents comme le virus Ébola : l'anticipation dans la production de procédures résilientes de recherche, leur mise à disposition diligente, leur adaptation aux contextes locaux et leur intégration précoce à une démarche de soins optimisés, en vue d'une contribution intégrée à la réponse coordonnées à l'épidémie.

RÉFÉRENCES

[1] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, *et al.* Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea-preliminary report. N Engl J Med. 2014;371:1418-25.

[2] World Health Organization. Ebola virus disease (EVD) in West Africa: an extraordinary epidemic. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90:89-96.

[3] Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet. 2011;377:849-62.

[4] Palich R, Gala JL, Petitjean F, Sheferd S, Peyrouset, Abdoul B, *et al.* A — year old child with severe Ebola virus disease: laboratory-guided clinical care in an Ebola tratement center in Guinea. PLoS Negl Trop Dis. 2016 [sous presse].

[5] West TE, von Saint André-von Arnim A. Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:1341-50.

[6] Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbakie M, Gire SK, Colubri A, *et al.* Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. N Engl J Med. 2014;371:2092-100.

[7] World Health Organization. Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola ; [consulté le 15 septembre 2015]. Disponible sur : http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/cat_prioritization_drugs_testing/en/

[8] Yazdanpanah Y, Arribas JR, Malvy D. Treatment of Ebola virus disease.Intensive Care Med. 2015;41(1):115-7.

[9] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013;100:446-54.

[10] Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. Antiviral Res. 2014;104:153-5.

[11] Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res. 2014;105:17-21.

[12] Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen T, de Lamballerie X, Mentré F, *et al.* Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. Antiviral Res. 2015;123:70-77.

[13] MDVI. Phase 3 efficacy and safety study of favipiravir for treatment of uncomplicated influenza in Adults. ClinicalTrials.gov. 2013 Dec 8 [consulté le 15 septembre 2015]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008344.

[14] Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, Mentre F, Nguyen VK, Malvy JM, Dunning J, Sissoko D, Delfraissy JF, Levy Y. Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in west Africa. Lancet Infect Dis. 2015;15(11):1258.

[15] London AJ. Research in a Public Health Crisis: The Integrative approach to managing the moral tensions. In: B. Jennings, *et al.* (Eds.). Emergency Ethics: Public health preparedness and response. New York, NY: Oxford University Press ; 2015.

[16] Adebamowo C, Bah-Sow O, Binka F, Bruzzone R, Caplan A, Delfraissy J-F, *et al.* Randomised controlled trials for Ebola: practical and ethical issues. Lancet. 2014;384:1423-4.

[17] Sissoko D, Laouénan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavoghi AH, Baize S, *et al.* Experimental treatment of favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically-controlled, single arm proof-of concept trail in Guinea. PLoS Med. 2016;13(3):e1001967.

[18] Mentre F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, de Lamballerie X, *et al.* Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. Lancet Infect Dis. 2014;15:150-1.

[19] Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, *et al.* Favipiravir for children with Ebola. Lancet. 2015;385:603-4.

[20] Horby PW, Endzt H, Muyembe-Tamfum JJ, van Griensven J, Gevoo S, Goossens H, *et al.* Ebola: Europe-Africa research collaborations. Lancet Infect Dis. 2015;15(11):1258-9.

[21] Sissoko S, Folkesson E, Abdoul M, Beavogui A, Gunther S, Shepherd S, *et al.* Favipiravir in patients with Ebola virus disease: early results of the JIKI trial in Guinea. Abstract 103-ALB. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; 23-26 Feb 2015;Seattle, Washington, US. Disponible sur : http://www.croiconference.org/sessions/favipiravir-patients-ebola-virus-disease-early-results-jiki-trial-guinea.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été conduit sous les auspices de l'Unité Recherche de l'Ebola Task Force interministérielle Française, de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) et du CHU de Bordeaux. Il a été financé par des fonds de l'Agence Nationale Française

de Recherche contre le Sida et des hépatites virales (ANRS, Paris, France), de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, Paris, France) et de la Commission Européenne (EU Horizon 2020 programme, project REACTION, grant Nº 666092).

Ce travail a été conduit par l'équipe JIKI qui est l'expression d'un consortium inter-institutionnel et d'un partenariat entre équipes Européennes, Africaines et Guinéennes : Cellule de coordination Ebola, Conakry, Guinée ; INSERM UMR 897/1219, Université de Bordeaux, France ; INSERM IAME, UMR 1137, Université Paris VII, France ; CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ; Programme PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire ; Centre de recherche en santé rurale, Maferyniah, Guinée ; Université Aix Marseille, IRD, Marseille, France ; Ecole Normale Supérieure, Lyon, France ; Université de Montréal, Montréal, Canada ; Médecins-Sans-Frontières Belgique, Bruxelles, Belgique ; ALIMA, Dakar, Sénégal, Croix Rouge Française, Paris, France ; Service de santé des armées, Paris, France ; Institut Pasteur, CIRI, Lyon, France ; Laboratoire P4 Inserm Jean-Mérieux, Lyon, France, EMLab, Hambourg, Allemagne ; B-LIFE/B-FAST, Bruxelles, Belgique ; Solthis, Paris, France ; de l'ensemble des personnels des Centres de traitement Ebola de Guéckédou, Nzéréckoré, Macenta, Conakry-Gbessia, Coyah et Forécariah, Guinée ; et des patients ayant participé à l'essai JIKI, à la cohorte thérapeutique post-JIKI et à l'essai JIKI-Mapp, de leurs familles et leur entourage.

L'auteur remercie le Laboratoire Toyama, pour l'approvisionnement en favipiravir.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1529-1531, séance du 4 novembre 2014

COMMUNICATION

Le rôle de la Croix-Rouge dans la lutte contre Ébola

Anne BIDEAU *

Merci de me donner la parole pour vous dire quelques mots du rôle et de l'implication de la Croix-Rouge dans la lutte contre l'épidémie à virus Ébola.

La Croix-Rouge française est avant tout le visage, l'incarnation du Mouvement international de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge sur le territoire français. Ce Mouvement est présent dans 189 pays et compte 90 millions de bénévoles, 90 millions de personnes animées par la même volonté, d'« apaiser toutes les souffrances humaines sans distinction de nationalité, de race, de religion, de condition sociale ou d'appartenance politique ». Ce sont ces bénévoles, ces volontaires qui aujourd'hui sont au front de la lutte contre l'épidémie à virus Ébola.

Dans les pays comme la France qui ne sont pas directement touchés par l'épidémie, les sociétés nationales de Croix-Rouge et de Croissant-Rouge sont mobilisées aux côtés de leurs Etats pour être en veille et se préparer. La Croix-Rouge française est notamment mobilisée dans les aéroports pour accueillir les voyageurs de retour de pays à risque.

Dans une quinzaine de pays d'Afrique, plus directement menacés par Ébola, les Croix-Rouge se préparent intensivement pour intervenir dès qu'un cas sera identifié, au côté des ministères de la santé. Par exemple en Côte d'Ivoire, la Croix-Rouge ivoirienne, soutenue par la Croix-Rouge française, sensibilise depuis déjà plusieurs mois les populations, notamment dans la zone frontalière avec le Liberia et la Guinée. Elle contribue à la formation du personnel de santé, elle pré positionne des équipements de protection, du chlore, etc. et elle contribue à la définition de la stratégie nationale de réponse, au côté des autorités.

Enfin, dans les trois pays touchés de plein fouet par l'épidémie, la Guinée, la Sierra Leone et le Liberia, les sociétés nationales de la Croix-Rouge sont au front de la lutte contre Ébola. Par exemple la Croix-Rouge guinéenne est mobilisée depuis maintenant neuf mois et ses volontaires sont sur ce terrain dangereux tous les jours pour sensibiliser les communautés, gérer les enterrements, désinfecter les bâtiments, effectuer le suivi des cas contacts, bref tenter de maîtriser cet ennemi invisible.

* Croix-Rouge française. Pôle d'expertise technique. Direction des relations et des opérations internationales. 98 rue Didot 75964 Paris cedex 14.

Toutes ces Croix-Rouge sont appuyées par la Fédération internationale des sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge, qui est à leur côtés pour apporter de l'expertise, définir les priorités, et fournir les ressources nécessaires, sans oublier de définir une stratégie commune de lutte contre Ébola.

Cette stratégie de la Croix-Rouge s'appuie sur cinq piliers :

— Le premier de ces piliers est l'isolement et le traitement des personnes infectées via leur référencement et transport vers les centres de traitement, mais aussi à travers la mise en place et la gestion directe de centres de traitement.

— Le deuxième volet concerne le travail avec les communautés pour les informer sur ce qu'est Ébola, les sensibiliser aux conduites à risque et aux mesures de protection, mais également pour créer un espace de discussion qui permet de désamorcer la violence contre les équipes de lutte contre l'épidémie, encore trop souvent vues comme étant elles-mêmes les vecteurs de l'épidémie.

— Le troisième pilier de la stratégie est le suivi des cas contacts avec une visite régulière à domicile des personnes potentiellement infectées pour pouvoir les isoler dès les premiers symptômes, avant qu'elles ne deviennent contagieuses.

— Le quatrième pilier essentiel de la réponse à l'épidémie est la gestion des enterrements, dans un contexte où les corps sont particulièrement contaminants. Ces enterrements doivent respecter la dignité des personnes tout en assurant la sécurité de leur famille et des proches. Cela s'accompagne également de la désinfection des maisons et des équipements qui ont été en contact avec les personnes décédées.

— Enfin, un soutien psychosocial est apporté aux malades, à leurs familles, leurs communautés, mais également aux volontaires et au salariés de la Croix-Rouge qui, que ce soit dans les communautés ou dans les centres de traitement, sont confrontés à des situations particulièrement difficiles.

La Croix-Rouge française contribue bien sûr à cette stratégie internationale, et la décline plus particulièrement en Guinée. En effet, la Croix-Rouge française s'est engagée dès avril 2014 aux côtés de la Croix-Rouge guinéenne et elle a déployé une équipe de spécialistes en réponse d'urgence. Pendant plusieurs mois, elle a formé les volontaires et le personnel de la Croix-Rouge guinéenne au suivi des cas contacts, à la gestion des enterrements, et toutes les autres activités citées précédemment, à l'exclusion du traitement, qui était géré quasi exclusivement par Médecins Sans Frontière.

Pendant l'été, l'épidémie n'a cessé de s'étendre et les acteurs locaux comme internationaux ont annoncés être dépassés par l'ampleur de la crise sanitaire. Devant ce constat, et à la demande des autorités françaises comme guinéennes, la Croix-Rouge française a décidé de s'impliquer dans la mise en place et la gestion d'un centre de traitement. Cette mission lui a été spécifiquement confiée par le gouvernement français dans le cadre d'un dispositif de coordination interministérielle. Cela permet

notamment à la Croix-Rouge de bénéficier de personnel médical mis à disposition par le la coordination interministérielle.

Le Centre de Traitement Ébola de la Croix-Rouge française est actuellement en construction à Macenta, en Guinée forestière, là même où l'épidémie a commencé. Les travaux sont en cours et seront achevés dans une dizaine de jours. Les équipes expatriées qui vont travailler dans ce centre sont arrivées à Conakry ce dimanche. Après avoir passé une première semaine en formation théorique en Europe, elles enchaînent maintenant sur une phase de formation pratique intensive via leur immersion dans des centres existants de Médecins Sans Frontière. Dans dix jours les équipes rejoindront le nouveau Centre de Traitement de la Croix-Rouge française à Macenta et elles accueilleront les premiers malades.

Ce Centre de Traitement en Guinée s'inscrit dans le cadre de l'action du Mouvement international de la Croix-Rouge présentée plus tôt, puisque la Fédération internationale a déjà ouvert un centre en Sierra Leone, à Kenema, il y a presque deux mois, et qu'un troisième centre sera ouvert par la Croix-Rouge allemande au Liberia fin novembre.

Au-delà du centre de Macenta, la Croix-Rouge française envisage d'étendre son action. En effet pour venir à bout de l'épidémie, la Guinée a besoin de centres supplémentaires, qu'il soit de transit, de triage, ou de traitement. En fonction de ces besoins, de sa jeune expérience et de ses capacités, la Croix-Rouge française est en train d'étudier les différentes possibilités d'intervention. Elle a d'ores et déjà accepté la demande du Ministère de la santé guinéen de soutenir le centre de transit de Forécariah, non loin de la capitale Conakry. Le support de la Croix-Rouge consistera dans un premier temps en une assistance technique ainsi que l'approvisionnement en matériel.

La Croix-Rouge française, sous les mandats successifs du Professeur Gentilini, du Professeur Mattei, et aujourd'hui du Professeur Eledjam, a développé une forte expertise en aide médicale d'urgence à l'international, et notamment en matière de lutte contre les épidémies, du Sida au choléra. Aujourd'hui, elle rassemble ses forces pour faire face à cette urgence de santé publique qu'est Ébola, pour relever ce nouveau défi et parvenir, ensemble, à maîtriser cette épidémie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1533-1534, séance du 4 novembre 2014

CONCLUSION

Pierre BÉGUÉ *

Par le hasard des circonstances le thème initialement choisi pour cette séance sur les financements innovants s'est retrouvé face à la maladie à virus Ébola (MVE) dont l'épidémie revêt en 2014 une ampleur jusqu'à présent jamais observée. Dans un temps très restreint pour cette séance portant sur un sujet d'une préoccupante actualité, les aspects essentiels ont été abordés avec le souci d'être auprès des acteurs évoluant sur les terrains de cette épidémie. En voici les points forts tels qu'ils ressortent des différentes interventions.

M. Douste-Blazy a dépeint de façon convaincante l'action récente et originale de l'UNITAID dans le monde. Cet organisme illustre l'exemple d'une mondialisation de la solidarité dorénavant nécessaire, comme le démontre l'actuelle épidémie à MVE.

Marc Gentilini a recommandé la mise en place rapide des centres de prise en charge des malades atteints de MVE, dans les pays d'Afrique actuellement concernés. Cette mesure peut faire rapidement baisser la mortalité, à la condition d'être instaurée sans délai. Henri Agut, après avoir décrit les principales caractéristiques du virus Ébola, a souligné la relative fragilité de ce virus. Il a insisté sur l'intérêt du diagnostic par PCR grâce à des unités mobiles de diagnostic virologique. François Bricaire a brossé le tableau clinique de la maladie, souvent peu expressif au début, de type pseudo-grippal : il préconise une définition précise des cas. En vue d'une meilleure prévention il a recommandé que les tenues des soignants soient mieux adaptées, tant pour faciliter l'habillage que le déshabillage, afin de ne pas disséminer l'infection entre eux et dans le voisinage. Le repérage aux aéroports des personnes suspectes d'être infectées a suscité une forte inquiétude dans beaucoup de pays. M. Mancion a rapporté son expérience des aéroports de Paris Roissy et de Conakry. L'organisation du dispositif de contrôle des voyageurs permet, à ses yeux, de rassurer le public et les autorités.

Une présentation très attendue a été celle de Mr A. Sidibé Diakité, Inspecteur général de la santé en Guinée, en charge de l'épidémie dans son pays. Il a retracé le déroulement de cette épidémie, dont il ressort un fait très important, à savoir le retard au diagnostic, puisque trois mois se sont écoulés entre le début de l'épidémie

* Membre de l'Académie nationale de médecine

fin décembre 2013 et le premier cas identifié en mars 2014. Ce retard explique, en partie, l'extension de la MVE aux grandes villes des trois pays voisins : Guinée, Libéria, Sierre Leone. Il s'agit ainsi d'une épidémie urbaine, touchant des milliers de personnes, bien différente des épidémies antérieures cantonnées à des villages isolés en forêt. Les personnes préfèrent souvent décéder chez elles plutôt qu'à l'hôpital. Les malades n'étant pas toujours identifiés, les enterrements sont la source d'une diffusion de l'infection à virus Ébola, aggravée par les rites funéraires. L'orateur a beaucoup insisté sur la difficulté qu'il rencontre dans son pays pour contrôler les personnes en contact, du fait du manque de personnel expérimenté et de matériel adéquat. Il déplore aussi le retentissement de cette maladie sur les échanges entre les pays, ce qui a un fort impact économique et politique.

Les essais thérapeutiques ont été abordés par Denis Malvy qui a surtout décrit les protocoles de traitement de l'INSERM par les antiviraux, isolés et surtout associés. Ils sont en phase 1 et parfois 2, mais les populations sont parfois hostiles, redoutant les effets indésirables. Les vaccins en cours, très attendus aussi, n'ont pas été abordés.

La séance a été close par la présentation de Madame A. Bideau sur l'action de la Croix-Rouge française (CRF). La stratégie de la CRF repose sur la création des centres, l'information, le suivi des contacts, la gestion des enterrements et le suivi psycho-social, grâce à l'aide des volontaires.

Cette séance a démontré l'urgence d'organiser dans les pays atteints par l'épidémie à MVE la création de centres de traitement et d'isolement. Une aide internationale est nécessaire, mais pour qu'elle soit efficace elle devrait bénéficier de financements issus d'une structure indépendante, pour ne pas être pris de court par l'extension rapide d'un fléau aussi dramatique que celui qui se déroule actuellement sous nos yeux.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1535-1536, séance du 4 novembre 2014

RECOMMANDATIONS

Les recommandations expriment une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 4 novembre 2014, a adopté ces recommandations à l'unanimité.

À propos de l'épidémie à virus Ébola

Marc GENTILINI * et Pierre BÉGUÉ *

Devant l'épidémie à virus Ébola, en cours en Afrique de l'ouest, l'Académie nationale de médecine, analysant ses causes, ses aspects actuels et ses conséquences à venir, recommande :

1. la prise de conscience par les « États riches » des conséquences désastreuses d'une épidémie qui, en dehors de sa tragédie sanitaire, déséquilibre les sociétés, les économies et les politiques des « États pauvres » ;
2. la nécessité de doter l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de moyens en vue de lui permettre de jouer, réellement et en temps opportun, son rôle d'alerte actuellement dévolu, par défaut, aux Organisations Non Gouvernementales ;
3. la création, en cas de crise sanitaire internationale, d'une coordination ouverte, généreuse et solidaire entre tous les intervenants, écartant les démarches concurrentielles désordonnées, hautement préjudiciables à l'efficacité sur le terrain ;
4. le rappel que les frontières sanitaires constituent une barrière poreuse, souvent illusoire, et que les maladies transmissibles ne seront maîtrisées que par une action d'envergure dans les pays d'origine et non seulement par des mesures conjoncturelles protectionnistes ;
5. une action internationale en vue d'inciter les « États pauvres » à majorer substantiellement la part de la santé dans leur budget où elle ne représente souvent que 2 % au lieu des 10 recommandés ;
6. le renforcement des ressources humaines en santé, dans les pays atteints par l'épidémie, afin de remplacer les soignants, médecins et infirmières, décimés par celle-ci ;

* Membre de l'Académie nationale de médecine

7. le rééquilibrage de nos engagements en rétablissant une part substantielle de notre coopération bilatérale abandonnée depuis l'an 2000, au profit d'actions multilatérales privant ou retardant souvent l'efficacité de nos réalisations en matière de santé et ne permettant plus l'évaluation de nos engagements multilatéraux.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1537-1541, séance du 18 novembre 2014

Séance dédiée : « Accidents vasculaires cérébraux : une urgence »

INTRODUCTION

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral. Hémorragie cérébrale. Infarctus cérébral. Hémorragie méningée

Key-words (Index medicus): Stroke. Intracerebral hemorrhage. Cerebral infarction. Subarachnoid hemorrhage

Marie-Germaine BOUSSER *

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

RÉSUMÉ

En dépit d'une baisse de la mortalité par AVC, le fardeau global des AVC dans le monde augmente, soulignant l'importance de développer la prévention, le traitement aigu et la réhabilitation. De nombreux essais thérapeutiques contrôlés ont été réalisés à la phase aigüe de l'AVC pour les trois principales variétés d'AVC : l'ischémie cérébrale aigüe, l'hémorragie cérébrale et l'hémorragie sous arachnoïdienne. Ils ont tous montré l'importance du traitement le plus précoce possible. L'accident vasculaire cérébral n'est cependant que la partie émergée de l'iceberg : l'IRM a montré la fréquence de petites lésions ischémiques et hémorragiques infra cliniques contribuant à l'apparition d'une atteinte cognitive voire d'une démence. Ceci souligne la nécessité de mettre en place des stratégies de prévention, seules à même de diminuer l'incidence des AVC.

SUMMARY

Despite a decrease in stroke mortality, the global burden of stroke is increasing worldwide, hence the importance of improving prevention, acute treatment and rehabilitation. Nume-

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Chef de service honoraire, Hôpital Lariboisière, Service de Neurologie, 2 rue Ambroise Paré — 75010 Paris ; e-mail : mg.bousser@lrb.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Marie-Germaine Bousser, même adresse
Article reçu le 3 novembre 2014.

rous randomized clinical trials have been performed in the acute treatment of the three main varieties of stroke, namely acute cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. They have all shown that " time is brain ". Stroke, however, is only the tip of the iceberg: MRI studies have shown the frequency of silent ischemic and hemorrhagic lesions contributing to cognitive impairment and eventually to dementia. This again underlines the need for effective prevention strategies to reduce the incidence of stroke.

LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX, UN FLÉAU MONDIAL

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la deuxième cause de mort dans le monde et la troisième cause de handicap [1, 2]. Bien que la mortalité par AVC ait diminué en 20 ans (1990-2010) plusieurs constatations montrent que la bataille contre les AVC est loin d'être gagnée [3, 4]. 1) L'incidence des AVC a certes diminué (de 12 %) dans les pays à revenu élevé mais d'une part cette baisse est en train de se stabiliser [5], d'autre part elle n'est pas observée dans les pays à revenu moyen ou faible où elle a même augmenté (de 12 %) en vingt ans. 2) La prévalence des AVC et le handicap qu'ils induisent (jugé par le nombre d'années de vie perdues sans handicap) ont augmenté partout mais surtout dans les pays à revenu moyen ou faible. 3) Alors que l'incidence des AVC augmente avec l'âge, les AVC ne sont pas l'apanage des sujets âgés : en 2010, 1/3 étaient survenus chez l'enfant ou chez des adultes de moins de 65 ans et de 1990 à 2010, une augmentation d'incidence a été observée chez les adultes âgés de 20 à 64 ans, probablement en raison de l'augmentation du tabagisme, du diabète, de l'obésité, de l'alcoolisme... [6]

Les trois volets de la lutte contre les AVC sont la prévention, seule à même de diminuer l'incidence, le traitement aigu dont l'objectif est de diminuer à la fois la mortalité et le risque de séquelles, et enfin la réadaptation qui vise, chez les survivants, à diminuer le handicap et à améliorer la qualité de vie. Dans ces trois domaines existent des approches d'efficacité démontrées mais qui ne sont souvent que peu ou pas appliquées notamment dans les pays à faible revenu qui n'ont pas les ressources nécessaires pour les mettre en œuvre [4]. L'exemple le plus frappant est celui de l'hypertension artérielle, premier facteur de risque de tous les types d'AVC, responsable à elle seule de la moitié des AVC [7], et qui est de moins en moins bien contrôlée alors que les traitements sont de plus en plus efficaces [8].

LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX, UNE URGENCE MAIS QUELS AVC ?

La définition apparemment simple de l'AVC : « Déficit neurologique par lésion cérébrale focale aigue d'origine vasculaire » masque une extraordinaire diversité tant dans les lésions cérébrales que dans les vaisseaux impliqués ou dans les mécanismes étiopathogéniques en cause. Cette situation déjà complexe est aggravée par l'utilisation de termes qui sont souvent à la fois non consensuels et non compris

par les malades. Ainsi en est-il des termes habituellement utilisés dans notre pays tels que AVC ischémique ou AVC hémorragique. L'AVC ischémique désigne-t-il seulement l'infarctus cérébral ou inclut-il l'accident ischémique transitoire dont d'ailleurs la durée de 1 heure ou de 24 heures demeure débattue [10]. Quant à l'AVC hémorragique, fait-il référence à l'hémorragie cérébrale primitive, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, l'infarctus artériel secondairement hémorragique, ou l'infarctus hémorragique veineux ? [9, 10].

L'Académie Nationale de Médecine a choisi de consacrer une séance aux trois principales variétés d'AVC, l'ischémie cérébrale aigue, l'hémorragie cérébrale au sens d'hémorragie cérébrale primitive, et l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Le terme d'ischémie cérébrale aigue a été choisi, de préférence à celui d'infarctus cérébral et par analogie à l'ischémie coronaire aigue, pour souligner que le but du traitement d'urgence est précisément de tenter d'éviter l'infarctus cérébral, c'est-à-dire la nécrose tissulaire.

Les grands essais thérapeutiques randomisés consacrés au traitement d'urgence de ces trois variétés d'AVC se sont multipliés dans les vingt dernières années. Un changement total de paradigme s'est produit en 1995 avec l'étude du NINDS [11] qui a montré qu'un traitement, l'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA), administré dans les trois heures du début des symptômes améliorait significativement le pronostic des patients ayant une ischémie cérébrale aigue. Cette étude a constitué une double révolution : pour la première fois le critère principal de jugement de l'efficacité d'un traitement à la phase aigüe d'un AVC était non plus la mort ou la dépendance, comme dans toutes les études antérieures, mais la récupération sans séquelles ou avec séquelles minimes. Pour la première fois il était montré, chez l'homme, que plus un traitement thrombolytique était administré tôt, plus il était efficace. Les très nombreuses études ultérieures, aussi bien de la thrombolyse intraveineuse que des désobstructions intra artérielles *in situ*, n'ont fait que confirmer la relation étroite entre précocité du traitement et récupération clinique [12] : le nombre de patients à traiter pour obtenir une excellente récupération, passe de 4.5 si le traitement est effectué dans les premières 90 minutes après le début des symptômes à 9 entre 91 et 180 minutes et à 14 entre 181 et 270 minutes [13]. Ceci a conduit au développement des « MSU, Mobile Stroke Unit », ambulances munies de scanner permettant de raccourcir le délai d'administration de la thrombolyse à moins d'1 H et d'augmenter le nombre de patients thrombolysés sans augmentation du risque d'hémorragie cérébrale [14, 15].

LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX, PARTIE ÉMERGÉE DE L'ICEBERG

La pathologie vasculaire cérébrale est loin de se réduire aux seuls AVC et à leurs conséquences physiques. Elle concerne au plus haut point les fonctions cognitives qui, certes peuvent être altérées en cas d'AVC multiples ou d'AVC en zone cérébrale

stratégique [9] mais qui peuvent l'être également en l'absence d'AVC clinique. En effet, l'IRM a montré l'existence et la fréquence de lésions ischémiques et hémorragiques de petite taille souvent qualifiées de « silencieuses » puisque précisément sans contrepartie clinique patente. La fréquence des infarctus silencieux, en population générale, va de 8 à 28 % et celle des microsaignements (*micro bleeds*) est de l'ordre de 6 % [10]. Ces lésions témoignent d'une atteinte intrinsèque de la paroi des petites artères et artérioles intra cérébrales et leur fréquence augmente avec l'âge et les chiffres de pression artérielle. Leur présence et leur fréquence sont corrélées non seulement au risque d'AVC, mais aussi à un risque de déclin cognitif qui peut aller jusqu'à la démence [9, 10]. Il ne s'agit cependant là que de l'une des nombreuses variétés de démence vasculaire, vaste cadre hétérogène mais qui constitue néanmoins la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. La prévention et le traitement des AVC constituent donc un volet essentiel de la prévention du déclin cognitif non seulement en diminuant le risque de démence vasculaire, mais aussi en retardant l'apparition des signes cliniques de la maladie d'Alzheimer [16].

Il est donc crucial que les efforts visant à améliorer la prise en charge d'urgence des AVC à la phase aigüe aillent de pair avec la mise en place d'une stratégie efficace de prévention qui doit être adaptée à l'environnement socio-culturel et économique concerné et qui doit s'adresser en priorité aux facteurs majeurs de risque que sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'absence d'activité physique régulière et le diabète [7].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Lozano R., Nagnavi M., Foreman K., *et al.* — Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012;*380*:2095-2128.

[2] Murray C.J.L., VosOS T., Lozano R., *et al.* — Disability-adjusted life-years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012;*380*:2197-2223.

[3] Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.L., Parag V. — Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies : a systemiatic review. *Lancet Neurol.*, 2009;*8*:355-369.

[4] Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., *et al.* — Global and regional burden of stroke during 1990-2010 : findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014;*383*:245-255.

[5] Vaartjes I., O'Flaherty M., Capewell S., Kappelle J., Bots M. — Remarkable decline in ischemic stroke mortality is not matched by changes in incidence. *Stroke*, 2013; *44*591-597.

[6] Giroud M., Jacquin A., Béjot Y. — The worldwide landscape of stroke in the 21st century. *Lancet,* 2014;*383*:195-196.

[7] O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., *et al.* — Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The INTERSTROKE study) : a case-control study. *Lancet*, 2010;*376*:112-123.

[8] Chobanian A.V. — The hypertension paradox — More uncontrolled disease despite improved therapy. *N. Engl. J. Med.,* 2009:*361*:878-887.

[9] Bousser M.G., Mas J.L. — Accidents vasculaires cérébraux. 1 Vol. Rueil-Malmaison : Doin, 2009.

[10] Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., *et al.* — An updated definition of stroke for the 21st century. *Stroke*, 2013;*44*:2064-2089.

[11] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. *N. Engl. J. Med*., 1995;*333*:1581-1587.

[12] Meretoja A., Keshtkaran M., Saver J.L., *et al.* — Stroke thrombolysis. Save a minute, save a day. *Stroke*, 2014;*45*:1053-1058.

[13] Lees K.R., Bluhmki E., Von Kummer R., *et al.* — ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA study group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials. *Lancet*, 2010;*375*:1695-1703.

[14] Weber J.E., Ebinger M., Rozanski M., *et al.* — STEMO-Consortium. Prehospital thrombolysis in acute stroke : results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology*, 2013;*80*: 163-168.

[15] Ebinger M., Winter B., Wendt M., *et al*. — Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke. A randomized clinical trail. *JAMA*, 2014;*311*: 1622-1631.

[16] Bousser M.G., Chabriat H. — Les démences vasculaires. *Bull. Acad. Natle Med.,* 2012; *196*:409-130.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1543-1556, séance du 18 novembre 2014

COMMUNICATION

Ischémie cérébrale aiguë

Mots clefs : Accident vasculaire cérébral. Ischémie.

Stroke: an emergency. Acute ischaemic stroke

Key words (Index Medicus): Stroke. Ischemia.

Didier LEYS *

L'auteur a été investigateur dans les essais ECASS 3 (Boehringer-Ingelheim) et DIAS 3 (Lundbeck). Les honoraires correspondants ont été versés à Adrinord.

RÉSUMÉ

Le traitement de l'ischémie cérébrale repose sur: (i) des mesures générales (traiter une urgence vitale, assurer le maintien des paramètres physiologiques sauf la pression artérielle, et prévenir les complications), (ii) l'admission en unité neurovasculaire, (iii) le rt-PA chez les patients admis dans les 4.5 heures en l'absence de contre-indication, parfois complétée par une thrombectomie mécanique en cas d'occlusion artérielle proximale, (iv) l'administration immédiate d'aspirine (160 à 300 mg) chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, y compris en présence d'une fibrillation auriculaire et (v) et plus rarement la chirurgie décompressive dans certains infarctus malins. Ces mesures sont urgentes et nécessitent donc une filière d'admission optimale organisée par le centre 15.

SUMMARY

Treatment of ischemic stroke consists of: (i) general patient management (maintaining vital signs, ensuring normal biological parameters except for blood pressure, preventing complications), (ii) admission to an acute stroke unit, (iii) rt-PA for in patients admitted with 4.5 hours of stroke onset who have no contraindications, sometimes followed by mechanical thrombectomy in case of proximal artery occlusion, (iv) aspirin (160 to 300 mg) for

* Université de Lille, CHRU de Lille, INSERM U 1171. Hôpital Roger Salengro. Clinique de Neurologie. Service de neurologie et pathologie neurovasculaire. 59037 Lille ;
e-mail : didier.leys@univ-lille2.fr

Tirés à part : Professeur Didier Leys, même adresse
Article reçu le 9 novembre 2014, accepté le 17 novembre 2014

patients who are not eligible for rt-PA, and (v) decompressive surgery for patients at risk of a malignant infarct. All these treatments should be administered rapidly. A centralized emergency call system (phone number 15 in France) is the most effective way to achieve this objective.

INTRODUCTION

Dans une population occidentale d'un million d'habitants, chaque année 2 400 présenteront un accident vasculaire cérébral (AVC) [1], dont 2 000 environ sont ischémiques. Parmi ces 2 000 patients, 400 (20 %) seront décédés et 800 (40 %) dépendants après un an [1]. L'ischémie cérébrale pose un problème majeur par sa fréquence, les handicaps physiques et cognitifs qu'elles entraînent, le risque de récidive auxquels elles exposent, et la mortalité [1, 2]. D'importants progrès ont été réalisés dans leur prise en charge depuis 20 ans. L'absence de traitement avait favorisé pendant longtemps une attitude contemplative, le maintien à domicile ou des hospitalisations tardives, avec des retards de prise en charge intra-hospitalier, et une quasi-absence de structures spécialisées [3]. Face aux moyens thérapeutiques modernes, prouvés efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récidives, une attitude contemplative ou des retards de prise en charge ne sont plus acceptables. Toutefois, une prise en charge optimale se heurte au nombre important d'intervenants dans l'urgence (entourage, système de transport, médecin traitant, SAMU, service d'urgence, neurologue, radiologue) et à une fenêtre thérapeutique étroite.

MOYENS THERAPEUTIQUES VALIDÉS

Les techniques de recanalisation artérielle

La thrombolyse intraveineuse par recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)

Le rt-PA intraveineux augmente la proportion de patients indépendants à 3 mois s'il est prescrit dans les 4 heures 30 après le début [4]. Il doit être administré à la dose de 0.9 mg/kg, dont 10 % en intraveineux direct et le reste en seringue autopulsée sur une heure. Le bénéfice de la thrombolyse diminue très fortement au cours du temps, et le facteur essentiel d'efficacité et de tolérance est le facteur temps [5, 6]. Une analyse faite à partir d'essais randomisés [7-11] comparant rt-PA et placebo a montré que la proportion de patients tirant bénéfice du traitement diminue avec le temps, de 27.8 % de 0 à 90 minutes, à 23.1 % de 91 à 180 minutes, 16.9 % de 181 à 270 minutes et 5.2 % de 271 à 360 minutes [12]. Parallèlement, la proportion de patients aggravés par la thrombolyse s'élève respectivement de 1.5 %, à 2.6 %, 3.4 % et 7.3 % [12]. Au-delà de 4 heures 30, la proportion de patients aggravés dépasse celle de patients améliorés [12]. Une méta-analyse [13] de ces 6 essais auxquels ont été ajoutés ECASS 3 [5] et EPITHET [14] a confirmé l'importance du facteur délai, le nombre

de patients à traiter pour avoir un patient supplémentaire sans handicap étant respectivement de 4.5, 9.0, et 14.1 dans les tranches 0-90, 91-180 et 181-270 minutes, avec un odds ratio et un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 2.84 (IC: 1.75-4.60), 1.52 (IC : 1.1-2.11), et 1.32 (IC: 1.08-1.61). Le risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral est majoré par le rt-PA, sans toutefois en effacer le bénéfice [4]. Le risque hémorragique augmente avec l'âge, la pression artérielle, l'étendue des lésions reflétant la sévérité du déficit neurologique, l'hyperglycémie et surtout le délai lorsque les 4h30 sont dépassées [4]. Les registres SITS-MOST [15] et SITS-ISTR [16] ont montré que la proportion de patients ayant une évolution favorable à 3 mois, de décès à 3 mois et d'hémorragies cérébrales symptomatiques à 36 heures était comparables en routine de soins à ce qui avait été observé dans le groupe rt-PA des essais randomisés. L'administration de rt-PA dans les 4 heures 30 suivant le début des signes est donc recommandée [17]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du rt-PA dans cette indication n'a été accordée en Europe qu'en 2002. Il s'agissait d'une AMM conditionnelle, dont le maintien était lié aux résultats d'un essai de 3 heures à 4 h 30 et d'un registre. L'AMM définitive a été accordée en 2012, dans la fenêtre 0-4 h 30.

Certains profils de patients doivent être explorés plus précisément soit parce qu'ils sont à plus haut risque d'hémorragies (patients de plus de 80 ans, patients ayant des micro-saignements, patients diabétiques), soit parce que le rationnel pour le traitement par rt-PA moins solide (infarctus lacunaires, dissections), soit les échecs y sont fréquents (occlusions en T de la terminaison de la carotide, occlusion du tronc basilaire). Les données concernant ces sous-groupes proviennent soit d'analyses a posteriori dans les essais randomisés [5-10, 13], soit de registres [15, 18-25]. Ces études ont montré que dans l'ensemble, il y avait un intérêt à traiter les patients ayant ces différentes caractéristiques, même si le bénéfice est inférieur au bénéfice attendu. Certains de ces patients ne pouvaient d'ailleurs être identifiés dans les essais randomisés, car inclus avec un simple scanner cérébral sans injection, et leur présence dans les études (micro-saignements, lacunes, dissections, occlusions de carotide) n'a pas empêché de démontrer la supériorité du rt-PA sur le placebo.

Bien que la thrombolyse ait été validée sur scanner, l'IRM permet une meilleure sélection des patients en particulier lorsque l'heure de début n'est pas précisément connue comme c'est le cas dans les accidents du réveil. Dans ce cas, la présence d'une occlusion artérielle et d'un *mismatch* (anomalie de perfusion plus étendue que l'anomalie de diffusion), et l'absence d'anomalie importante en FLAIR, sont des arguments en faveur du caractère récent de l'occlusion artérielle, de l'absence de lésion constituée étendue, et suggère un bénéfice potentiel de la thrombolyse [26]. Néanmoins, il n'y a pas à ce jour d'étude montrant que la perte de temps induite par l'IRM par rapport au scanner est compensée par la qualité supérieure de l'information lorsque l'examen est pratiqué en routine.

La thrombolyse intraveineuse par d'autres agents thrombolytiques

De nouveaux fibrinolytiques ayant une affinité plus marquée pour le caillot sont actuellement en cours d'investigation. Ils pourraient exposer à un risque hémorragique moindre. Des résultats encourageants ont été publiés avec la ténecteplase, qui dans une petite étude de phase 2B suggère un taux de recanalisation supérieur à celui observé avec le rt-PA et un effet clinique supérieur à 24 heures [27]. Ce résultat nécessite une évaluation dans un essai de phase 3. Lors du 9° congrès mondial sur les AVC à Istanbul en octobre 2014, les résultats de l'étude DIAS 3 ont été présentés [28] : sur le critère de jugement principal (échelle de Rankin modifiée), la différence absolue entre le groupe desmotéplase et le groupe placebo était en faveur de la desmotéplase mais inférieure à 2 % et non significative dans l'analyse en intention de traiter. En revanche l'analyse per-protocole, excluant les violations de protocole, chez des patients sélectionnés en IRM montre un résultat en faveur de la desmotéplase, sauf chez les patients ayant une occlusion distale de la carotide interne et un infarctus étendu [28]. Cette étude testait deux hypothèses: l'efficacité d'un nouvel agent thrombolytique, et d'une sélection des patients sur des critères radiologiques (présence d'une occlusion artérielle) [28]. Elle ne montre pas d'effet bénéfique de la desmotéplase, mais elle suggère qu'un sous-groupe de patients pourrait tirer un bénéfice. Toutefois, les patients éligibles dans cette étude étaient déjà rares, et la restriction des critères d'inclusion dans une nouvelle étude rendrait celle-ci difficile à conduire, et la patients inclus peu représentatifs.

Thrombectomie mécanique

La thrombectomie mécanique dans les occlusions aiguës du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, de la terminaison de la carotide intra-crânienne, ou du tronc basilaire pourrait être une voie d'avenir pour les patients qui ne peuvent être traités par le rt-PA dans les délais, ou en complément de la voie intra-veineuse dans les occlusions proximales où la thrombolyse intraveineuse est moins efficace. Des données préliminaires ont suggéré qu'elles permettent un taux de recanalisation plus important [29]. Toutefois, 3 essais randomisés publiés en 2013 n'ont pas montré de bénéfice clinique [30-32]. Ces 3 études avant cependant des limites méthodologiques rendant leurs résultats peu interprétables. L'étude IMS III [30] avait comparé le traitement endovasculaire à l'abstention chez des patients qui avaient tous reçu du rt-PA iv dans les 3 heures. L'étude a été interrompue pour futilité, mais il y avait une tendance en faveur du traitement sur le critère de jugement principal (Rankin modifié 0 à 2 à 3 mois 42.7 % dans le groupe traité vs. 40.2 %). Le problème majeur de cette étude était le délai pouvant aller jusqu'à 7 heures pour le geste endovasculaire. L'étude SYNTHESIS EXPANSION [31] avait comparé le traitement endovasculaire au traitement intraveineux dans les 4 h 30 heures. Le traitement endovasculaire était majoritairement une thrombolyse intra-artérielle et parfois une thrombectomie. Il n'y avait pas de bénéfice sur le critère de jugement principal (Rankin modifié 0 à 1 à 3 mois 30.4 % dans le groupe endovasculaire vs. 34.8 %). Les

problèmes majeurs de cette étude étaient que le groupe traité par voie interventionnelle ne recevait pas de rt-PA, et que le traitement interventionnel ne reposait que de façon très marginale sur la thrombectomie mécanique. L'étude MR RESCUE [32] avait randomisé des patients dans les 8 heures suivant le début des signes d'ischémie dans le territoire carotidien, entre thrombectomie mécanique et abstention, chez des patients pouvant recevoir du rt-PA intraveineux, avec une dose limitée à 14 mg chez les patients traités par radiologie interventionnelle. Le rt-PA iv était donné à 44 % des patients traités par voie interventionnelle et 30 % dans le groupe traitement standard. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, mais une tendance en faveur du groupe « traitement standard ». Les limites de cette étude sont le petit effectif étudié (118 patients au total), la posologie de rtPA insuffisante dans le groupe traité par voir endovasculaire, et le faible taux de patients thrombolysés au total dans l'étude.

Lors du 9° congrès mondial sur les AVC à Istanbul en octobre 2014, les résultats de l'étude MR CLEAN ont été présentés [33] : il s'agit de la première étude bien conduite, comparant la radiologie interventionnelle à l'abstention chez des patients recevant tous le traitement standard optimal (87.1 % de thrombolyses iv dans le groupe intervention vs. 90.6 % dans le groupe témoin). Le geste endovasculaire était laissé libre à l'appréciation du radiologue, mais reposait dans la plupart des cas sur une thrombectomie mécanique. Il était réalisé dans un délai médian de 3 h 30 après le début des signes (dans les 4 h 43 chez 75 % des patients, dans les 6 h chez tous). Une occlusion artérielle proximale devait être visualisée dans le territoire de la circulation antérieure. Sur le critère de jugement principal (shift analysis sur le Rankin modifié) il y avait une différence significative nette en faveur du traitement endovasculaire. Après ajustement sur l'âge et la sévérité initiale la probabilité d'avoir une évolution favorable était doublée dans le groupe traité par voie endovasculaire. Cette étude est la première à montrer un bénéfice clinique net du traitement endovasculaire mais elle est aussi la première à être bien conduite. Ses avantages sont (i) un taux de thrombolyses iv très élévé et équivalent dans le deux groupes, (ii) son côté pragmatique, laissant le radiologue libre du choix technique, (iii) le délai très court d'accomplissement du geste, (iv) le caractère homogène des patients étudiés, en excluant les occlusions postérieures et (v) une analyse statistique utilisant les critères modernes.

Les limites sont le coût et la nécessité de disposer d'une équipe de radiologie interventionnelle ce qui ne concerne que peu de centres [17]. Un fonctionnement en réseau des unités neurovasculaires permettant une thrombolyse intra-veineuse dans le centre le plus proche du patient, et un transfert médicalisé vers une unité de recours régionale pour la réalisation dans un second temps pour une thrombectomie mécanique mérite d'être évaluée et est dès à présent une technique de sauvetage dans les occlusions aiguës du tronc basilaire [17].

Autres techniques

Les données concernant la thrombolyse intraveineuse assistée par ultrasons, et le traitement par les antifibrinogènes, sont préliminaires.

Les médicaments antithrombotiques

L'aspirine n'est indiquée que dans certaines ischémies artérielles. À la phase aiguë, à la dose de 160 à 300 mg, elle évite 9 récidives ou décès pour 1 000 patients traités [34, 35]. Les contre-indications étant rares, cet effet marginal à l'échelon individuel, est important en terme de santé publique [1]. En dehors des circonstances où l'administration de rt-PA est possible, l'administration de 300 mg d'aspirine doit être la plus précoce possible. Les autres antiplaquettaires prescrits en monothérapie n'ont jamais été testés dans cette indication. L'étude CHANCE [36], menée chez des patients chinois présentant un AIT ou un infarctus cérébral peu sévère, a montré que l'association de clopidogrel (75 mg) à l'aspirine (300 mg le 1° jour, puis 75 mg) en phase aiguë réduit de façon significative le risque de récidive par rapport à l'aspirine seule après 3 mois (8.2 % vs. 11.7 %, hazard ratio 0.68 ; 95 % IC 0.57-0.81) sans augmenter le risque hémorragique (0.3 % dans les deux groupes pour les hémorragies cérébrales). Cette étude doit être reproduite dans une population européenne.

Dans les ischémies constituées présumées artérielles, l'étude IST [35] n'a pas montré d'effet bénéfique de l'administration précoce d'héparine. La méta-analyse des essais d'héparine de bas poids moléculaire ou équivalent [37] a montré une réduction d'incidence de phlébites et d'embolies pulmonaires, mais un excès d'hémorragies cérébrales. Il n'y a donc pas de base à une la prescription d'héparine en phase aiguë de l'ischémie cérébrale constituée, y compris dans la fibrillation auriculaire, où l'anticoagulation peut être différée de quelques jours.

La chirurgie en phase aiguë

Les indications de la chirurgie en phase aiguë de l'ischémie cérébrale sont très limitées. Elles comportent d'une part la dérivation ventriculaire ou la chirurgie par abord direct dans les infarctus pseudo tumoraux du cervelet, et d'autre part l'hémicraniectomie décompressive dans les infarctus étendus (145 cm^3 d'anomalie de diffusion ou plus en IRM, ou équivalent en scanner) du territoire de l'artère cérébrale moyenne [17, 38]. Cette chirurgie doit être effectuée avant que l'effet de masse ne soit patent et permet d'éviter 1 décès pour 2 malades opérés, sans augmenter la proportion de patients en état de dépendance totale [38]. Son bénéfice est optimal chez les patients de moins de 60 ans [17, 38]. Les résultats restent favorable à la chirurgie au-delà de 60 ans, mais la proportion de patients ayant une récupération fonctionnelle de qualité est plus faible [39].

La neuroprotection

Si de nombreuses molécules neuroprotectrices réduisent la taille des infarctus cérébraux expérimentaux chez l'animal, aucune n'a à ce jour montré le moindre bénéfice sur des critères de jugements cliniques. L'hypothermie est en cours d'investigation.

Mesures non spécifique

L'ischémie cérébrale est une urgence et certaines mesures générales doivent être appliquées par le premier médecin qui prend en charge le patient, qu'il soit ou non-spécialiste de la pathologie.

Traiter une urgence vitale immédiate

Il convient de rechercher une urgence vitale immédiate, assez rare en pratique, mais pas toujours évidente : affection simulant un AVC (traumatique, toxique, métabolique ou autre), affection responsable de l'AVC (infarctus du myocarde, dissection aortique) ou complication précoce (inhalation, rhabdomyolyse, hypothermie) [17].

Assurer la normalité des paramètres physiologiques

L'hypoxie, l'hyper- ou l'hypo-glycémie, l'hyperthermie, la baisse du débit cardiaque, l'hypovolémie, et les déséquilibres hydro-électrolytiques aggravent l'ischémie cérébrale: il faut donc dépister et traiter par tout moyen approprié les modifications de ces paramètres, en intervenant même dès une hyperthermie à 37°5 (par le paracétamol) [17]. Seule l'élévation initiale de la pression artérielle doit être généralement respectée en urgence: la perte momentanée de l'autorégulation du débit sanguin cérébral, expose à une baisse de débit sanguin cérébral en cas de baisse de pression artérielle [40]. Il n'y a qu'en cas de défaillance ventriculaire gauche menaçante, d'encéphalopathie hypertensive, ou d'indication à une thrombolyse, qu'un traitement peut être envisagé dès la phase initiale [16].

Prévenir les complications

La prévention des escarres nécessite un apport calorique suffisant, au besoin par sonde naso-gastrique, une mobilisation précoce, une kinésithérapie, et un matelas approprié [16]. Les troubles de déglutition nécessitent la pose d'une sonde naso-gastrique [16]. Une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive est conseillée dès le début si un déficit moteur d'un membre inférieur est présent, en prévention des thromboses veineuses [16]. Un traitement anticonvulsivant ou antiépileptique peut être nécessaire en cas de crises [16]. Une agitation doit avant tout faire rechercher une douleur, un fécalome, une infection urinaire, un globe vésical, ou un trouble métabolique, et non pas prescrire en première intention un sédatif. Une rééducation précoce, par kinésithérapie et orthophonie est nécessaire [16], avec un lever précoce s'il n'y a pas de sténose carotide serrée [16].

Hospitalisation en unité neurovasculaire

Elle s'impose pour tous types d'AVC. La méta-analyse [41] des essais randomisés comparant un système organisé de soins à une prise en charge conventionnelle, a montré une supériorité des unités neurovasculaires sur tous les critères de jugement. La prise en charge en unités neurovasculaires diminue la mortalité de 20 %, sans augmenter le nombre de patients dépendants [41]. Environ 25 patients doivent être traités pour prévenir un décès et 20 patients pour permettre un retour à domicile indépendant [41]. Le bénéfice est indépendant de l'âge, du sexe, et de la gravité initiale, se maintient à 10 ans [41], et n'est pas associé à une augmentation de récidive ou de handicap à long terme [42]. L'effet favorable de ces unités est sans doute en partie dû à la prise en charge standardisée et spécialisée des patients, permettant des diagnostics plus précis et plus précoces, des investigations plus appropriées et une meilleure prévention des complications. Ces unités réduisent par ailleurs le coût de prise en charge des AVC. Le bénéfice apporté par ces unités a été démontré à une époque où il n'existait pas encore de traitement spécifique. Le bénéfice est observé indépendamment de l'âge, du sexe, de la gravité de l'AVC, du délai de l'hospitalisation et de la structure de référence. Il n'existe donc pas, dans la méta-analyse [41], de catégories de patients qui ne bénéficient pas d'une hospitalisation en Unité Neuro-Vasculaire.

COMMENT ORGANISER LA PRISE EN CHARGE EN URGENCE ?

Pour que le traitement optimal puisse être administré, il faut que le patient arrive au bon endroit, dans les bons délais et dans les meilleures conditions. Cette étape indispensable à une prise en charge optimale.

Phase d'alerte

Cette phase d'alerte dépend exclusivement de la capacité de l'entourage (familial, professionnel, amical) à prendre conscience de l'urgence et à avoir la seule attitude adaptée à ce stade : appeler le centre 15. Les campagnes de reconnaissance des signes d'AVC et d'appel au 15 sont efficaces à condition d'être régulièrement répétées.

Régulation

L'appel au médecin traitant [43] et l'admission dans un établissement sans unité neurovasculaire sont les deux sources principales de retard à la prise en charge. L'appel au centre 15 permet l'identification précoce du problème et l'orientation d'emblée vers la structure la plus appropriée. La notification préhospitalière permet par ailleurs de réduire les délais intrahospitaliers [44].

Transport

Organisé par le centre 15, le transport n'a généralement pas besoin d'être médicalisé sauf s'il y a un trouble de vigilance. C'est la rapidité d'arrivée dans l'établissement approprié qui doit être privilégiée. Une expérience berlinoise [45] a testé un système de transport médicalisé avec un neurologue formé aux urgences dans des ambulances équipées d'un scanner, d'un laboratoire et d'un système de télémédecine afin de réduire le délai alerte — traitement. Un gain de 20 minutes dans l'administration du traitement a été observé.

Admission dans le service d'accueil des urgences

Dans les circonstances idéales où il y a eu une régulation, l'admission peut se faire d'emblée sur le plateau d'imagerie. Sinon, un passage par la zone d'accueil des urgences et l'identification du problème par l'infirmière d'accueil et le praticien urgentiste est une phase indispensable.

Imagerie cérébrale

Lorsque l'IRM encéphalique est disponible en urgence et n'est pas susceptible d'induire une perte de temps.

Son utilisation est alors hautement souhaitable, avec les séquences suivantes : T_2, T_1, FLAIR, écho de gradient pour reconnaître une hémorragie, diffusion, perfusion, et 3D TOF [17]. L'IRM apporte des informations sur 2 éléments cruciaux : la zone à risque et l'occlusion artérielle, et permet par ailleurs différencier ischémie et hémorragie sur les séquences en écho de gradient.

La diminution du débit sanguin cérébral dans le territoire ischémique a pour conséquence un gonflement cellulaire par œdème cytotoxique. Il en résulte une diminution de la diffusion de l'eau au sein de l'espace interstitiel. Dès les premières minutes suivant l'infarctus cérébral, le coefficient apparent de l'eau (CDA) est effondré et apparaît en hypersignal sur des séquences IRM spécifique en séquences de diffusion. Ces anomalies de signal sont plus précoces que sur les séquences classiques en T1, T2 ou FLAIR. L'IRM de perfusion, qui étudie les effets de premier passage d'un traceur (gadolinium) au sein de la microcirculation cérébrale, permet la mesure sélective des paramètres de la perfusion cérébrale. En combinant l'IRM de diffusion et de perfusion au début de l'ischémie cérébrale, il est théoriquement possible de séparer la zone supposée nécrosée détectée en diffusion, de la zone hypoperfusée détectée en perfusion au sein d'une même région anatomique qui représente une véritable zone à risque, cible de toutes les mesures thérapeutiques en phase aiguë. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) permet d'identifier une occlusion au niveau des vaisseaux intracrâniens grâce aux séquences en « temps de vol », appelées TOF (pour *time of flight*). La combinaison de ces séquences pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients qui, même dans les

3 heures ont peu de chances de bénéficier de la thrombolyse en raison du petit volume de la zone à risque, ou de l'absence d'occlusion artérielle. Inversement, il devrait être possible d'identifier un sous-groupe de patients qui pourraient encore tirer bénéfice d'une thrombolyse au-delà de la 3e et la 6e heure, en raison d'un volume important de zone à risque, et d'une occlusion artérielle. L'IRM présente cependant ses contre-indications propres (pace-maker, claustrophobie, agitation), et est malheureusement rarement située à proximité des services d'urgence. Par ailleurs, toutes les machines ne disposent pas encore des séquences de diffusion-perfusion.

Lorsque l'IRM encéphalique est n'est pas disponible en urgence, lorsqu'elle est susceptible de faire perdre du temps, ou lorsqu'il y a une contre-indication : le scanner devient l'examen de première intention.

CONCLUSION

Le diagnostic d'AVC est très probable en présence d'un déficit neurologique focal, brutal, et d'emblée maximal, mais seule l'imagerie différencie l'ischémie de l'hémorragie cérébrale. L'imagerie par résonance magnétique avec séquences de diffusion-perfusion et exploration du polygone de Willis permet, même à un stade précoce d'apporter des arguments positifs en faveur d'une ischémie cérébrale, des éléments pronostics, et de visualiser l'occlusion artérielle, aidant ainsi la prise en charge thérapeutique. Chez un patient présentant une ischémie cérébrale aiguë, nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récidives. En phase aiguë le traitement repose, pour tous les malades, sur l'application de mesures générales et l'admission en unité neurovasculaire, qui diminue le risque de décès et de handicap indépendamment de tout traitement. Dans le cas particulier de l'ischémie cérébrale deux autres mesures sont nécessaires : la thrombolyse intraveineuse par rt-PA chez les patients admis dans les 4.5 heures en l'absence de contre indication, si les conditions locales le permettent, et chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, l'aspirine (160 à 300 mg) réduit les récidives précoces et la mortalité, y compris dans la fibrillation auriculaire. La thrombectomie mécanique apporte, en plus du traitement conventionnel, un bénéfice pour les patients ayant une occlusion proximale dans le territoire de la circulation antérieure.

RÉFÉRENCES

[1] Hankey GJ,Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. Lancet. 1999;354:1457-63.

[2] Murray CJ,Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1436-1442.

[3] Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. Stroke 2007;38:2985-2991.

[4] Emberson J, Lees KR, Lyden P. *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014 Published Online August 6, 2014 http://dx.doi.org/10.1016 S0140-6736(14)60584-5.

[5] Hacke W, Donnan G, Fieschi C *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004;363:768-774.

[6] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317-1329.

[7] The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New Engl J Med. 1995;333:1581-1587.

[8] Hacke W, Kaste M, Fieschi C *et al.* Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. JAMA. 1995;274:1017-1025.

[9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet. 1998;352:1245-1251.

[10] Clark WM, Wissman S, Albers GW *et al.* Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA. 1999;282:2019-2026.

[11] Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thromblytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke. 2000;31:811-816.

[12] Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E *et al.* Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. Stroke. 2009;40:2079-2084.

[13] Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375:1695-1703.

[14] Davis SM, Donnan GA, Parsons MW *et al.* Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol. 2008;7:299-309.

[15] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet. 2007;369:275-282.

[16] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet. 2008;372:1303-1309.

[17] The european stroke organisation (eso) executive committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008;25:457-507 (updated at: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO %420Guidelines_update_Jan_2009.pdf).

[18] Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). CMAJ. 2005;172:1307-1312.

[19] Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L *et al.* Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. Neurology. 2005;65:1795-1798.

[20] Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M *et al.* Thrombolysis in Cervical Artery Dissection — Data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. Eur J Neurol.

[21] Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F *et al.* Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. Stroke. 2009;40:3772-3776.

[22] Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST *et al.* Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke. Stroke. 42:1967-1970.

[23] Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ *et al.* Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. Neurology. 78:427-432.

[24] Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST *et al.* Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. Stroke. 42:2515-2520.

[25] Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G *et al.* Systemic Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: The ICARO Study. Stroke. 2012; 43:125-130.

[26] Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J *et al.* MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. Stroke. 2007;38:2640-2645.

[27] Parsons M, Spratt N, Bivard A *et al.* A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 366:1099-1107.

[28] Albers GW, Von Kummer R, Jensen K *et al.* DIAS III. Late breaking news. 9th World Stroke Congress. Istanbul, Turquie. 15 octobre 2014. Notes prises en séance.

[29] Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J *et al.* Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2009;8:802-809.

[30] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-pa versus t-pa alone for stroke. N Engl J Med. 2013;368:893-903.

[31] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M *et al.* Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2013;368:904-13.

[32] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J *et al.* A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. 2013;368:914-23.

[33] Dippel DWJ, Berkhemer OA, Fransen PSS *et al.* Intra-arterial treatment for acute ischemic stroke: results of MR CLEAN multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the netherlands. Late breaking news. 9th World Stroke Congress. Istanbul, Turquie. 15 octobre 2014. Notes prises en séance.

[34] Cast-Collaborative-Group. CAST:randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischeaemic stroke. The Lancet. 1997;349:1641-1649.

[35] International-Stroke-Trial-Collaborative-Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997;349:1569-1581.

[36] Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369:11-9.

[37] Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke. 2000;31:1770-1778.

[38] Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E *et al.* Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6:215-222.

[39] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, *et al.* Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. N Engl J Med. 2014;370:1091-100.

[40] Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis. 2001;11 Suppl 1:2-8.

[41] Stroke-Unit-Trialists'-Collaboration- Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2002,CD000197.

[42] Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA *et al.* Stroke unit treatment. 10-year follow-up. Stroke. 1999;30:1524-1527.

[43] Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N *et al.* Factors influencing early admission in a French stroke unit. Stroke. 2002;33:153-159.

[44] Casolla B, Bodenant M, Girot M, *et al.* Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. J Neurol. 2013;260:635-9.

[45] Ebinger M, Winter B, Wendt M, *et al.* Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311:1622-31.

DISCUSSION

M. Yves LOGEAIS

À propos de l'œdème aigu angioneurotique, vous avez montré plusieurs photos de visages, qui toutes montraient une protrusion de la langue. Pouvez-vous en faire un commentaire ?

Effectivement un œdème aigu angioneurotique débute par un gonflement d'une lèvre (généralement du côté opposé à l'ischémie) puis de la langue, et cela peut s'accompagner d'une détresse respiratoire si la prise en charge est tardive ou inefficace.

M. Yves GROSGOGEAT

Sur quels critères cliniques ou d'imagerie distingue-t-on ischémie cérébrale et hémorragie ?

Il n'est pas possible à l'échelon individuel de faire avec certitude un diagnostic d'ischémie ou d'hémorragie cérébrale. À l'échelon de groupes de patients c'est possible, mais pas à l'échelon individuel. Seule l'imagerie cérébrale en coupe permet le diagnostic de certitude, l'hémorragie étant visualisable d'emblée en scanner (hyperdensité spontanée) et en séquences IRM T2* (hyposignal), et l'ischémie étant visualisable en scanner parfois avec un délai (hypodensité), ou en IRM (séquences de diffusion).

M. André VACHERON

Que fait-on du volet osseux dans la craniotomie décompressive ? Quand le remet-on en place ? Et comment protège-t-on le cerveau dans l'intervalle ?

Il y a 3 techniques : placer le volet dans la banque des os, le placer dans le péritoine, ou le placer en sous cutané de l'autre côté. Il est remis en place quand l'œdème a disparu et que

le cerveau se déprime, soit en général 3 à 6 semaines plus tard. Le cerveau est protégé par la dure-mère (qui a fait l'objet d'une plastie) et les tissus cutanés et sous cutanés.

M. Bernard LECHEVALIER

J'ai vu dans une de vos diapositives le mot « lacune », suivi d'un point d'interrogation ; qu'entendez-vous par ce terme aujourd'hui ? Est-ce un micro infarctus résultant d'une ischémie distale limitée, par exemple dans le territoire sylvien profond, ou bien le résultat d'un processus in-situ *au niveau des espaces périvasculaires dû à une « arteriolosclérose » ? Quelle est votre attitude quand l'IRM révèle une image lacunaire par exemple au niveau de la capsule interne au cours de la survenue d'une hémiplégie motrice pure ?*

Un infarctus lacunaire est un infarctus profond de petite taille (<15 mm) lié à l'occlusion d'une seule artère perforante intracérébrale. Seul le neuropathologiste peut faire ce diagnostic. Le neurologue et le neuroradiologue parlent — par abus de langage — de lacune pour une image radiologique compatible avec un infarctus lacunaires (territoire profond, < 15 mm, hypodense en scanner, ayant le même signal que le LCS en IRM) mais certaines de ces « lacunes » sont en fait de petites hémorragies ou un élargissement des espaces de Virchow-Robin.

M. Jacques PHILIPPON

Quelle est la place de le thrombolyse intra-artérielle ?

L'étude néerlandaise « MR CLEAN » dont les résultats viennent d'être publiés montre que chez des patients ayant une occlusion proximale de la carotide interne intracrânienne ou de la cérébrale moyenne, et recevant une thrombolyse intraveineuse s'il n'y a pas de contre-indication formelle, la radiologie interventionnelle réduit le risque de séquelles handicapantes. Le geste de radiologie interventionnelle dans cette étude était laissé au choix du radiologue, mais consistait chez la plupart des patients en une thrombectomie mécanique, et seulement dans 10 % des cas en une thrombolyse intra-artérielle.

Y a-t-il une indication pour les craniotomies décompressives secondaires après 24 heures ?

En théorie oui car les essais qui ont validé la chirurgie décompressive avaient un protocole permettant la chirurgie jusqu'à la 48° heure. En pratique, les résultats étant d'autant meilleurs que la chirurgie est précoce, la plupart des patients sont opérés dans les 24 heures.

M. Claude DREUX

Compte tenu de l'importance du temps, ne serait-il pas possible de traiter les AVC dans l'ambulance du SAMU convenablement équipée ?

Une étude est en cours à Berlin et montre que c'est possible avec des ambulances équipées d'un scanner, et que cela réduit les délais de 20 minutes. Mais une discussion avec le porteur de projet (Heinrich Audebert, La Charité, Berlin) nous apprend qu'il faut 5 ambulances pour couvrir une ville comme Berlin (où la circulation est assez fluide, comparée à celle de la plupart des grandes villes européennes), et que le coût d'une ambulance équipée est de 1 millions d'Euros.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1557-1563, séance du 18 novembre 2014

L'hémorragie cérébrale

Mots-Clés : Accident vasculaire cérébral. Hémorragie cérébrale

Intracerebral hemorrhage

Key-words (Index Medicus): Stroke. Cerebral hemorrhage

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

Christian STAPF *

RÉSUMÉ

Parmi les différents types d'accidents vasculaires cérébraux, l'hémorragie cérébrale constitue l'une des formes les plus graves. Pourtant, la prise en charge des patients en phase aiguë de l'hémorragie se heurte toujours à plusieurs obstacles : (1) Il n'existe actuellement aucune classification systématique des hémorragies cérébrales. (2) La stratégie du bilan diagnostique en phase aiguë de l'hémorragie n'a pas encore été standardisée. (3) Nos moyens d'intervention thérapeutique restent limités. (4) Pour certaines pathologies neurovasculaires à risque hémorragique (anévrismes, malformations artérioveineuses, cavernomes cérébraux), le bénéfice d'une intervention préventive préalablement à tout signe de rupture reste parfois incertain.

L'évolution récente vers une classification étiologique, la mise en place d'un bilan étiologique standardisé, ainsi que les grandes lignes des nouvelles stratégies thérapeutiques — dont l'abaissement rapide de la pression artérielle en phase aiguë de l'hémorragie cérébrale — seront illustrés dans le cadre de cette présentation.

SUMMARY

Intracerebral hemorrhage (ICH) is one of the most severe forms of stroke, yet several factors continue to undermine effective patient management: (1) Contrary to ischemic stroke, no dedicated ICH classification has so far been established for routine clinical use. (2) The diagnostic workup for patients presenting with acute ICH has not been standar-

* Unité Neurovasculaire et DHU Neurovasc Paris Sorbonne, Service de Neurologie, APHP — Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10 ;
email : christian.stapf@lrb.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Christian Stapf, même adresse
Article reçu le 11 novembre 2014, accepté le 17 novembre 2014

dized. (3) Specific ICH treatment options remain limited. (4) Major uncertainties exist regarding preventive interventions for unruptured, hemorrhage-prone lesions such as cerebral AVMs, aneurysms, and cavernous malformations.

This paper summarizes recent progress in establishing an etiology-based ICH classification, a pragmatic stepwise algorithm for the diagnostic workup of ICH, and novel treatment strategies such as rapid blood pressure-lowering therapy for acute ICH.

INTRODUCTION

L'hémorragie cérébrale : un type d'AVC à haut risque

Au sein des sociétés occidentales, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité et la première cause d'invalidité. Parmi les différents types d'AVC, l'hémorragie cérébrale constitue l'une des formes les plus graves avec une mortalité qui varie de 30 et 50 % dans les 30 premiers jours et une charge lourde de déficits neurologiques à long terme [1]. Dans nos populations vieillissantes, le taux annuel d'hémorragies augmente progressivement, ce qui est en partie lié à la prescription de plus en plus fréquente de traitements anticoagulants [2].

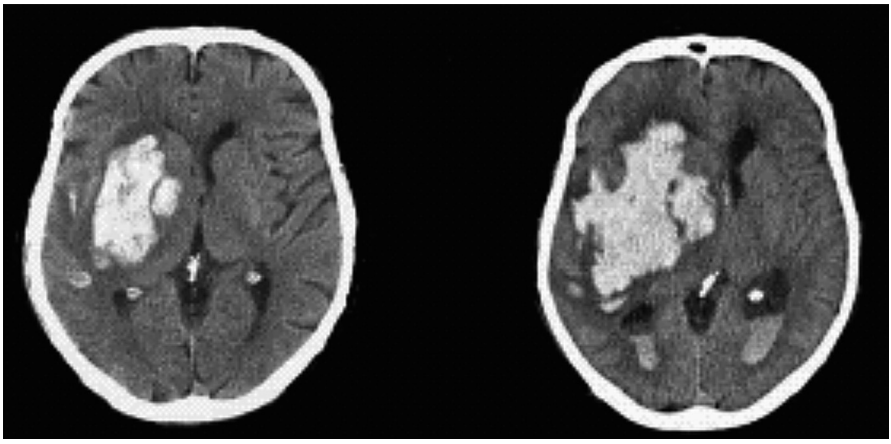
Parmi les facteurs de risques les plus fréquents, on trouve l'hypertension artérielle (60-70 % des cas), mais aussi l'abus d'alcool, le tabagisme ainsi que d'autres prédispositions structurelles comme l'angiopathie amyloïde [3].

Au cours des premières 24 heures d'une hémorragie cérébrale spontanée, dans 38 % des cas, le volume de l'hématome progresse d'au moins un tiers [7]. Cette progression de l'hématome est directement associée à la mortalité en phase aiguë et à la morbidité à long terme (Figure 1). [8, 9]

Le bilan diagnostique

Chez beaucoup de patients, la prise en charge de l'hémorragie cérébrale doit être définie par la pathologie sous-jacente, raison pour laquelle il est indispensable de réaliser un bilan étiologique en phase aiguë. L'imagerie diagnostique moderne inclut le scanner et l'angio-scanner cérébral, l'IRM et l'ARM cérébrale ainsi que l'artériographie cérébrale par cathétérisme artériel.

Les potentielles pathologies vasculaires sous-jacentes sont variées et peuvent se situer au niveau artériel (par exemple, microangiopathie cérébrale, anévrisme, syndrome de vasoconstriction cérébral réversible, moya-moya, etc.), du côté veineux (thrombose veineuse cérébrale, cavernome cérébral, etc), ou à la jonction des deux systèmes (malformation artérioveineuse, fistule durale). L'hémorragie peut également compliquer une autre pathologie sous-jacente, comme un infarctus cérébral (par transformation hémorragique secondaire), une lésion néoplasique, ou



Tomodensitométrie cérébrale initiale — Tomodensitométrie de contrôle (24h)

Fig. 1. — Prise de volume progressive d'un hématome cérébral en phase aiguë du saignement

une maladie systémique (troubles de l'hémostase, endocardite, etc.). La Figure 2 résume la diversité des différentes pathologies sous-jacentes.

La sensitivité et la spécificité des différents examens radiologiques (scanner, angioscanner, IRM, angio-IRM, artériographie cérébrale) est l'objet de plusieurs études actuellement en cours.

Traitement aigu de l'hémorragie cérébrale

Comme pour tout AVC, la prise en charge initiale a une incidence directe sur le pronostic du patient :

Devant la morbi-mortalité élevée, l'hémorragie cérébrale est une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Une hospitalisation en unité neurovasculaire ou réanimation diminue la morbi-mortalité de façon significative, et permet la surveillance et le traitement des paramètres vitaux (tension artérielle, saturation, fonction cardiaque, glycémie) et cliniques (vigilance, signes d'hypertension intracrânienne, crises épileptiques secondaires) [10, 11].

Évacuation chirurgicale

L'évacuation chirurgicale de l'hématome est réalisée au cas par cas, mais sans preuve scientifique d'un quelconque bénéfice : évacuation par craniotomie ouverte ou par voie endoscopique sous contrôle stéréotaxique. L'étude internationale STICH a inclus un total de plus de 1 000 patients et a comparé l'évacuation chirurgicale précoce à la prise en charge médicale conservative dans les 72 heures d'une hémorragie cérébrale sus-tentorielle spontanée (sans malformation vasculaire

Microangiopathie

- Artériolosclerose / lipohyalinose
- Angiopathie amyloïde
- Génétique

Malformation vasculaire

- Malformation artérioveineuse
- Cavernome

Anévrisme intracrânien

Maladie veineuse

- Thrombose veineuse cérébrale
- Fistule durale

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Syndrome / maladie de Moyamoya

Inflammation

- Vasculanite
- Anévrisme mycotique

Néoplasie

- Tumeur cérébrale
- Métastase cérébrale

Coagulopathie

- Génétique
- Acquise / iatrogène

Toxiques

Infarctus hémorragique

Traumatisme

Fig 2. — Diagnostique étiologique différentiel des hémorragies cérébrales. Modifié selon [28]

sous-jacente) [12]. Le choix de la méthode chirurgicale était laissée à l'appréciation des équipes neurochirurgicales qui dans la majorité des cas (77 %) ont opté pour la craniotomie. L'étude n'a pas permis de montrer de différence entre la chirurgie et le traitement médical, ni en ce qui concerne la mortalité, ni en ce qui concerne la dépendance fonctionnelle à distance de 6 mois. Il en est allé de même pour l'étude STICH II (n = 597 patients avec hématome lobaire de moins de 12 heures) au sein de laquelle aucun bénéfice en morbi-mortalité n'a été démontré pour la chirurgie [13]. Une autre étude évaluant la chirurgie « minimalement invasive » sur l'hématome est actuellement en cours [14], une étude évaluant l'hémicrâniectomie décompressive après une hémorragie sus-tentorielle est en préparation [15].

Traitement médicamenteux

— **Traitement hémostatique**

Dans une étude randomisée (phase II), des résultats prometteurs sur la tolérance et l'efficacité de l'administration très précoce (< 4 heures après le début des signes cliniques) du facteur VII activé recombinant (FVIIa) ont été rapportés [16]. La progression du volume de l'hémorragie était nettement moindre dans le groupe traité par rapport au groupe placebo avec même une efficacité significative sur les

critères cliniques de dépendance ou de mortalité. Néanmoins, une étude de phase III de confirmation n'a pas retrouvé d'effet favorable sur l'évolution clinique [17].

D'autres traitements hémostatiques sont actuellement en cours d'évaluation [18], y compris la transfusion de plaquettes chez des patients victimes d'une hémorragie cérébrale aiguë dans le contexte d'un traitement antiplaquettaire [19]. En attendant les résultats des études en cours, le traitement hémostatique ne peut pas être recommandé comme traitement pour l'hémorragie cérébrale aiguë. [11]

— **Traitement anti-œdèmateux**

Malgré le mauvais pronostic de l'hypertension intracrânienne post-hémorragique, peu d'études randomisées ont évalué le bénéfice d'un traitement anti-œdèmateux : l'intérêt des corticoïdes a été évalué dans deux essais [20, 21], le glycérol dans un essai [22] et l'hémodilution dans un autre. Aucun de ces essais n'a démontré de bénéfice par rapport au placebo. De plus, tous ces produits ont causé des effets indésirables parfois graves. Ces traitements ne peuvent donc pas être recommandés. [11]

— **Traitement antihypertenseur**

Plusieurs études non contrôlées ont suggéré l'existence d'une corrélation directe entre les chiffres tensionnels artériels et le risque d'une détérioration neurologique chez les patients hospitalisés pour hémorragie intracérébrale spontanée [23, 24]. Les résultats de l'étude randominsée pilote INTERACT montraient que chez des patients traités par antihypertenseur moins de 6 h après la survenue des symptômes de l'hémorragie cérébrale (tension artérielle systolique cible <140mmH), la progression du volume de l'hématome était moindre par rapport au groupe contrôle [25]. Finalement, l'étude INTERACT 2 (essai randomisé international de n = 2839 patients) a mis en évidence une forte tendance à l'amélioration de la morbi-mortalité (Odds Ratio 0.87 ; 95 % intervalle de confiance 0.75 à 1.01 ; p = 0.06) chez les patients traités par abaissement rapide de la tension artérielle systolique (tension cible < 140mmHg en < 60min) ainsi qu'une une amélioration significative de l'évolution neurologique sur l'échelle de Rankin à 3 mois (Odds Ratio 0.87 ; 95 % intervalle de confiance 0.77 à 1.00 ; P = 0.04) [26]. Dans une analyse secondaire, l'évolution neurologique dépendait étroitement de l'efficacité du traitement anti-hypertenseur durant les premières 24 heures, mais aussi de la stabilisation des chiffres tensionnels durant la première semaine d'hospitalisation [27]. Les patients traités activement par anti-hypertenseurs en phase aiguë montraient également une amélioration de leur qualité de vie 3 mois après l'hémorragie [26].

En attendant les résultats d'un autre essai randomisé en cours, les recommandations actuelles favorisent en cas d'hémorragie cérébrale aiguë l'application immédiate d'un traitement anti-hypertenseur avec une tension systolique cible en dessous de 140 mmHg en moins de 60 minutes [11].

CONCLUSION

Durant longtemps, l'hémorragie cérébrale a reçu moins d'attention que la prise en charge de l'ischémie. Une classification étiologique précise permettra la mise en place d'un bilan étiologique standardisé et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Comme pour tous les cas d'AVC, tout patient victime d'une hémorragie cérébrale aiguë doit être hospitalisé au sein d'une unité neurovasculaire ce qui permet l'installation rapide d'un traitement anti-hypertenseur efficace.

RÉFÉRENCES

[1] Sacco RL, Mayer SA. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. In: Feldmann E, eds. Intracerebral hemorrhage. New York: Futura Publishing Co. 1994;3-23.

[2] Steiner T, Rosand J, Diringer M: Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke. 2006;37:256-262.

[3] Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Hypertension. 1998;31:1223-29.

[4] Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke. 1986;17:1078-83.

[5] Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. Stroke. 2006;37:550-555.

[6] Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. Neurol Clin. 2000;18:419-38.

[7] Brott T, Broderick J, Kothari R, *et al.* Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 1997;28:1-5.

[8] Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, *et al.* Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66:1182-1186.

[9] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, *et al.* Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66:1175-1181.

[10] Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, *et al.* Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013;44:3044-9.

[11] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014;9:840-55.

[12] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet. 2005;365:387-397.

[13] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM ; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. Lancet. 2013; 382:397-408.

[14] Minimally Invasive Surgery Plus rtPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE). [En ligne] Disponible sur : http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00224770

[15] [En ligne] Disponible sur : http://www.neurovasc.ch/files/Kongresse/Flyer_Swiss-Stroke-Meeting-2014_final_def_detail_program.pdf.

[16] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2008; 358:2127-37.

[17] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2005;352:777-785.

[18] You H, Al-Shahi R. Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD005951.

[19] de Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, *et al.* PATCH Investigators. PATCH: platelet transfusion in cerebral haemorrhage: study protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. BMC Neurol. 2010 Mar 18;10:19.

[20] Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. Stroke. 1973;4:541-6.

[21] Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, *et al.* Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 1987;316:1229-33.

[22] Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, *et al.* Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Stroke. 1992; 2:967-71.

[23] Fogelholm R, Avikainen S, Murros K. Prognostic Value and Determinants of First-Day Mean Arterial Pressure in Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 1997;28:1396-1400.

[24] Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation Between Blood Pressure and Outcome in Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 1995;26:21-24.

[25] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, *et al.*, INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a ando-mised pilot trial. Lancet Neurol. 2008;7:391-9.

[26] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, *et al.* INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2013;368:2355-65.

[27] Manning L, Hirakawa Y, Arima H, *et al.* Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2014;13:364-73.

[28] Al-Shahi Salman R, Labovitz DL, Stapf C. Spontaneous intracerebral haemorrhage. BMJ. 2009;339:b2586.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1565-1568, séance du 18 novembre 2014

COMMUNIQUÉ

Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 18 novembre 2014, a adopté le texte de ce communiqué avec 60 voix pour, 2 voix contre et 11 abstentions.

Recommandations conjointes des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie sur le respect de l'information officielle du médicament

Yves JUILLET * (Rapporteur)

Recommandations générales

Considérant que :

— une part importante des effets indésirables du médicament est évitable car liée à une prescription inadaptée (non respect des indications, des contre-indications, de la posologie, etc.),

— ces effets indésirables peuvent être également en relation avec une mauvaise utilisation par les patients (observance, rythme et horaire des prises, durée du traitement, etc.),

— le Résumé de Caractéristiques du Produit (RCP) est un document officiel d'information destiné aux professionnels de santé et qu'il fait partie intégrante de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auquel il est annexé,

— le RCP, sur la base des études fournies dans le dossier d'AMM, définit les conditions précises et strictes d'utilisation du médicament pour une efficacité et une protection optimales des patients,

— la rédaction finale du RCP est la résultante directe de l'évaluation par les autorités compétentes du dossier d'autorisation de mise sur le marché, chacune de ses rubriques étant validée par les autorités soit européenne Agence Européenne des Médicaments, (EMA), soit nationale Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, (ANSM),

* Membre de l'Académie nationale de médecine

— le RCP qui ne peut être modifié sans l'autorisation expresse de ces autorités reprend, selon une forme standardisée, les caractéristiques du médicament, notamment les indications, posologie et mode d'administration, contre-indications, interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, mises en garde spéciales et précautions d'emploi,

— les avis et recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et certaines recommandations complémentaires de l'ANSM ont elles pour objectif de situer la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et de contribuer à son bon usage,

— l'encadrement de la prescription non conforme à l'AMM a été renforcé par la loi du 29 décembre 2011 et qu'elle ne reste possible, dans l'intérêt du patient et le respect de la liberté de prescription du praticien, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une AMM,

— le prescripteur doit dans ce cas d'une part motiver sa prescription dans le dossier médical et informer le patient que sa prescription n'est pas conforme à l'AMM. En conséquence il doit porter sur l'ordonnance la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché »,

— les professionnels de santé ont une connaissance manifestement insuffisante des RCP ainsi que des avis et recommandations de la HAS et de l'ANSM.

Les Académies nationales de Médecine et de Pharmacie recommandent aux Pouvoirs Publics ainsi qu'aux Ordres Professionnels de Santé :

— de mettre en place une campagne spécifique destinée aux professionnels de santé sur l'importance du respect de l'AMM, du RCP et des avis et recommandations de l'HAS et de l'ANSM,

— de diffuser une information spécifique mentionnant l'engagement de la responsabilité des professionnels en cas de prescription hors-AMM ou de non respect du RCP, en particulier des contre-indications d'emploi,

— de rappeler aux professionnels de santé toute l'importance d'identifier la survenue d'effets indésirables et leurs obligations de notification,

— d'accroître la place donnée à ces sujets lors de la formation initiale des professionnels de santé et dans le cadre de leur Développement Professionnel Continu,

— de pratiquer un contrôle validé des connaissances pour en vérifier l'acquisition en fin de cursus,

— de mettre dans la notice d'information destinée au patient les points-clés permettant le respect du bon usage du médicament prescrit (contre-indication, posologie, etc.)

— de surveiller régulièrement le respect des conditions de l'AMM par les prescripteurs et de prendre les mesures de corrections adaptées en cas de déviation identifiée.

Cas particulier du hors AMM

Considérant que :

— dans certaines circonstances, le cadre de l'AMM et des indications du RCP ne permet pas de répondre entièrement aux besoins des patients (l'AMM n'étant en effet accordée par les autorités qu'au regard des demandes du futur titulaire en ligne avec une stratégie de développement qui lui est propre),

— pour les médicaments anciens les essais cliniques nécessaires à des extensions d'indications ou de modifications de leur usage, suggérées par la pratique clinique ou des recherche institutionnelles pilotes, ne sont que très rarement entrepris par les industriels (ceci pouvant conduire à une distorsion entre AMM et prescriptions de terrain),

— des situations cliniques d'utilisation d'un médicament (par exemple population pédiatrique, femmes enceintes, maladies rares, cancérologie) peuvent conduire à un non-respect strict de l'AMM initiale voire à une prescription hors-AMM pour permettre un traitement optimal de certains patients ou dans des pathologies non couvertes,

— ces situations sont plus fréquentes en milieu hospitalier, mais peuvent également se rencontrer en pratique quotidienne extra-hospitalière.

Les Académies de Médecine et de Pharmacie rappellent que :

— ces pratiques doivent reposer sur des essais cliniques institutionnels et des publications scientifiques apportant de bons niveaux de preuve, en particulier dans le cadre du fléchage annuel des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique,

— ces pratiques doivent être fondées au minimum sur des conférences de consensus internationales ou nationales, des recommandations de sociétés savantes voire sur des décisions collectives et pluridisciplinaires au niveau d'une institution (COMEDIMS).

Elles recommandent de :

— limiter les pratiques hors AMM aux cas spécifiques les justifiant, en les débutant si possible en milieu hospitalier pour les traitements ambulatoires, en dehors des cas particuliers de la grossesse ou de l'allaitement,
— informer, dans la mesure du possible, le patient de ce choix et des raisons le motivant,
— surveiller particulièrement ces prescriptions et signaler au système de pharmacovigilance les effets indésirables qui pourraient être constatés dans ces circonstances.

*
* *

Depuis mai 2012, les recommandations temporaires d'utilisation (RTU), prévues par la loi, devraient permettre à l'ANSM d'encadrer plusieurs de ces pratiques hors AMM. Elles s'adressent à une population suffisamment large, l'objectif étant d'inciter à des extensions d'AMM. Ces RTU sont limitées dans le temps (3 ans).

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1569-1573

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Séance du 25 novembre 2014

Jacques Rouëssé — *Une autre histoire du cancer. Des lumières au stéthoscope*. Europe, 1750-1816.

Dans son Discours sur l'histoire, Paul Valéry qualifie cette discipline de « produit le plus dangereux que la chimie de l'intellect ait élaboré. Elle enivre les peuples, leur engendre de faux souvenirs, entretient leurs vieilles plaies, les conduit au délire des grandeurs ou à celui de la persécution et rend les nations amères, superbes, insupportables et vaines. L'histoire justifie ce que l'on veut. Elle n'enseigne rigoureusement rien, car elle contient tout et donne des exemples de tout... » Ce jugement aussi négatif de la part de Monsieur Teste se comprend dans son contexte, à la veille de la seconde guerre mondiale, où les affrontements nationalistes étaient exacerbés et où l'histoire servait à manipuler et à assujettir. Le procès fait par Paul Valéry à l'histoire politique, en raison des manipulations partisanes dont elle a été l'objet ne peut être celui de l'histoire des sciences et de la médecine.

Cette histoire nous apprend, certes, que le progrès des connaissances n'a pas été un long fleuve tranquille. Victor Hugo l'a formulé avec vigueur. « L'art va d'emblée d'un coup d'aile à l'absolu, la science, elle, va sans cesse se raturant ». Plus près de nous le philosophe Gaston Bachelard avait la même formulation. « Il n'y a pas de vérités premières, il n'y a que des erreurs premières ». À quoi, Alain répondait « Toutes nos vérités, sans exception, sont des erreurs redressées ». J'aime aussi cette réflexion de Gaston Bachelard : « Le progrès est la dynamique même de la culture scientifique. Et c'est cette dynamique que l'histoire des sciences doit décrire. Elle apparaîtra alors comme la plus universelle de toutes les histoires. En découvrant le vrai, l'homme de science barre un irrationnel. L'irrationalisme peut sourdre ailleurs. Mais il y a désormais des zones interdites. L'histoire des sciences est l'histoire des défaites de l'irrationalisme. »
En réalité, l'histoire des sciences bio-médicales montre que celles-ci relèvent d'un mode « incrémentiel » pour emprunter ce terme peu usité au langage informatique et au marketing. Procédant par bonds, nos connaissances sont révisées par les dernières évolutions.

Ce préambule pour mieux saisir l'intention de notre confrère Jacques Rouëssé qui, après avoir été primé en 2013 par la SFHM pour son livre sur l'histoire du cancer du

sein en Occident, nous propose « *Une autre histoire du cancer* », qui reprend l'évolution des concepts sur la cancérogénèse, pendant la seconde moitié des Lumières de 1750 à 1816, période correspondant à la *naissance de la clinique* pour paraphraser Michel Foucault.

Il nous rappelle d'abord que cette maladie a été reconnue dès l'Antiquité, dans le papyrus d'Ebers daté du XVIe siècle av. JC du règne d'Aménhotep Ier, puis par les Asclépiades de Cos qui lui ont donné les noms grecs de carcinos et de squirrhe. Longtemps le cancer parut rare, tant que l'espérance de vie ne dépassait guère quarante ans. Quant à la physiopathologie, elle s'est accommodée des théories alors en vigueur, chaque époque ayant l'illusion d'avoir saisi la complexité du monde, « vérité en un temps, erreur dans un autre » disait déjà Montesquieu.

Ce fut d'abord et pour des siècles la théorie des humeurs d'Hippocrate et Galien, par analogie aux quatre éléments terre, eau, air et feu et aux quatre points cardinaux. En référence au chaud, froid, sec, humide, les humeurs et les tempéraments sont représentés par le sang, la lymphe, la bile jaune et pour faire le compte a été inventée l'utopique atrabile, la bile noire. Les maladies, dans cette optique et le cancer lui-même, conçu comme maladie systémique, seraient dues au déséquilibre de ces humeurs, où l'obstruction lymphatique jouerait un rôle déterminant. L'équilibre à rétablir use de saignées, vésicatoires, purgations, et émétisants qui ont été longtemps l'essentiel de la pharmacopée. L'auteur fait remarquer toutefois que, de cette théorie, il nous reste en pratique l'examen des humeurs : urine, expectoration, examens de sang, et autres liquides..

À la doctrine des humeurs succéda celle non moins dogmatique, *phlegmasique,* autrement dit inflammatoire de Broussais qui prétendait que le primum movens était une gastro-entérite que le terrain individuel (nous dirions aujourd'hui l'hologénome) transformait en maladie. Le cancer résulterait d'une irritation prolongée, source d'inflammation et ne serait ni une maladie particulière, ni primitive, Broussais s'obstinant à nier la spécificité morbide, à l'encontre de Laennec, Bayle et Bretonneau.

Le XVIIIe siècle est surtout caractérisé par une salutaire démarche nosographique, qui consiste à classer et nommer les maladies, comme avait procédé le suédois Karl von Linné pour les espèces et variétés animales et végétales.

La recherche de la cause du cancer est une préoccupation débutante, avec la distinction en causes externes et internes, parmi lesquelles la suppression des règles, l'âge, la diathèse cancéreuse qui correspond à la prédisposition, constatée dans les cancers du sein familiaux.

Dans les aphorismes d'Hippocrate, il est dit que le cancer du sein, l'emporte en prévalence sur les autres, et est plus fréquent après la ménopause ; 75 % apparaissant en effet après 50 ans. Le célibat et la stérilité le favoriseraient. D'après sa dame de compagnie, « la reine Anne d'Autriche fut très impressionnée lors de la découverte du sien, car au Val-de-Grâce elle en avait vu un grand nombre chez des nonnes qui en étaient toutes pourries qu'elle avait toujours eu de l'horreur pour cette

maladie si effroyable à sa seule imagination. » Le rôle protecteur de la lactation reconnu depuis longtemps a été confirmé depuis.

Le rôle du stress, toujours en question, a été évoqué devant la recrudescence des cancers du sein chez les religieuses victimes des exactions révolutionnaires. L'article « cancer » de Diderot pour l'Encyclopédie mentionne la contagion, mais il peut s'agir de cas familiaux. De même, l'intervention d'un virus est invoquée sans connaître la réalité de ce terme, qui signifie seulement agent extérieur.

Les méfaits chimiques sont aussi démontrés. Percival Pott (1713-1788), l'illustre chirurgien anglais publie en 1775 le cancer du scrotum chez les petits ramoneurs de Londres, mais il faudra attendre 1840 pour interdire ce métier aux enfants et 140 ans de plus pour prouver le pouvoir carcinogène de la suie. Les méfaits du tabac sont déjà soupçonnés dans des cancers du nez , de l'œsophage et du poumon lors d'autopsies. En Angleterre en 1761 le chirurgien John Hill rapporte chez deux priseurs de tabac des cancers ulcérés du nez et en 1795 Samuel Soemmerring, professeur d'anatomie à Mayence relie le fait de fumer la pipe et le cancer de la lèvre inférieure.

L'alimentation a toujours été liée au risque de cancer, celui-ci étant plus fréquent dans les ordres monastiques qui font bombance. L'abus des boissons alcooliques et l'usage de mets fortement assaisonnés sont également incriminés. La sédentarité accroit le risque de cancer, selon Lorenz Heister au XVIIIe siècle. De même se développe la notion géographique, selon le pays, les villes plus touchées que les campagnes qui ne connaissaient pas la désertification actuelle. Bref, c'est la vie en collectivité qui accumule les risques de toute sorte, à l'instar de l'idéologie de J.J. Rousseau pour qui l'homme naît bon et est perverti par la société. Un certain Tanchou en 1843 indique que la mortalité par cancer à Paris sur une durée de onze ans est de 0,8 pour mille par an, alors qu'elle est de 0,20 à Londres, ce qui pour cet auteur démontre que Paris est plus civilisé que Londres, bel exemple de chauvinisme.

La naissance de la clinique au début du XIXe siècle associe à l'inspection, la percussion d'origine viennoise et l'auscultation médiate avec le stéthoscope et l'oreille absolue de Laennec lui permettant de décrire les signes acoustiques de la pathologie cardio-pulmonaire. Lui attribuer la primauté de la méthode anatomo-clinique, comme le fait remarquer J. Rouëssé, est une marque de chauvinisme, car avant lui les anatomistes italiens Riva et Morgagni l'avaient largement pratiquée.

Le traitement du cancer fit appel d'emblée à l'extirpation chirurgicale, à condition que la tumeur soit suffisamment limitée. Saint-Simon, dans ses Mémoires, se fait l'écho d'une dame de la cour qui guérit d'une tumeur du sein après son ablation. Il fallait alors du courage pour supporter une telle épreuve sans anesthésie. Le roi Louis XIV en fit preuve quand Félix l'opéra de sa fistule anale, en 1686, avec le succès qui fut célébré par Lulli dans l'ode « Dieu sauve le roi », à l'origine de l'hymne anglais. Le patient assis et solidement maintenu avait le droit de se plaindre, le chirurgien devant agir vite avec des instruments performants pour enlever un sein

tumoral et les ganglions axillaires. Deux minutes suffisaient parfois, comme pour les désarticulations que fera Larrey sur les champs de bataille napoléoniens. Les indications opératoires et les contre-indications se précisent dans le traité de Jean-Louis Petit (1674-1750).

Pour éviter les saignements, principal problème posé par la chirurgie tumorale, furent utilisés la ligature des vaisseaux et le cautère. Le feu était utilisé depuis longtemps, puisque le papyrus d'Ebers conservé à Leipzig fait mention d'une lance chauffée au feu, mais cette technique horrifiante eut peu de suite. Par contre les emplâtres et onguents divers se multiplièrent, tranche de viande, poulet ouvert, cloporte avec souvent de l'opium pour calmer les douleurs. Des gaz considérés comme antiseptiques furent utilisés aussi pour nettoyer les ulcérations néoplasiques surinfectées.

Dans le traitement général, dont font état des traités de médecine domestique, il y avait les prescriptions alimentaires, la thériaque et les inévitables saignées, mais il ne fallait surtout pas oublier d'invoquer les saints intercesseurs, et pour trouver le bon guérisseur, il y avait des catalogues et des tireuses de saints. Par sympathie analogique on invoquait Sainte Agathe martyrisée en lui arrachant les seins.

Un chapitre est consacré aux relations délicates entre chirurgiens et médecins. Les premiers en position subalterne, car un des premiers conciles interdisait aux clercs de verser le sang, même pour guérir. Malgré leur habileté à traiter la pathologie externe, en particulier traumatique, ces chirurgiens barbiers étaient soumis aux médecins qui discouraient en vain comme le Diafoirus de Molière. Leur revanche arriva grâce à Mareschal et La Peyronnie qui obtinrent de Louis XV la création de l'Académie royale de chirurgie installée dans le beau bâtiment néoclassique de Gondouin.

La 5e et dernière partie est consacrée à quatre figures de proue de cette proto-médecine oncologique. Gaspard Laurent Bayle (Vernet en Hte Provence 1774-Paris 1816) ami de Laennec et mort comme lui prématurément de tuberculose. Adepte de la méthode anatomo-clinique, il est le premier français à consacrer un traité de 600 pages exclusivement au cancer, ouvrage posthume publié en 1834 par son neveu, celui qui décrivit la paralysie générale d'origine syphilitique.

Bernard Peyrhile (Perpignan 1735-1804) fut un chirurgien cancérologue et un expérimentateur cherchant à définir les stades évolutifs des cancers et un virus cancéreux non pas cause, mais produit du cancer.

John Hunter (Écosse 1728-Londres 1793) anatomiste, chirurgien, décrit les cancers glandulaires et ceux des organes profonds.

Anton von Störck (Vienne 1731-1803) s'intéresse particulièrement à la pharmacologie du cancer ; il est le successeur de van Swieten, l'élève de Booerhave, grands noms de l'école de médecine viennoise.

La période étudiée est marquée par la méthode anatomo-clinique qui fait prendre conscience de la place du cancer dans la nosographie. Les progrès viendront ensuite

dans la deuxième moitié du XIXe siècle par l'anatomie-pathologique cellulaire qui étudie au microscope les tumeurs après leur exérèse sous l'anesthésie et asepsie. Comme l'écrit J. Rouëssé « la chirurgie n'est plus la source barbare de douleurs atroces, d'infections et d'hémorragies. Le feu se transforme en radiothérapie, la chimie découvre les poisons efficaces ».

Cet ouvrage est au crédit des éditions Fiacre de Meaux, qui ont déjà édité nombre de nos confrères. Il est nourri par une riche bibliographie permettant, si on le souhaite, de remonter aux sources. Il témoigne chez son auteur d'une gourmandise dans ce « jeu de vérité » qu'est l'érudition, qu'il sait nous faire partager en comblant un vide dans l'histoire débutante de la cancérologie.

Jacques BATTIN

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1575-1582, séance du 18 novembre 2014

VIE DE L'ACADÉMIE

CONFÉRENCE INVITÉE

Médias et opinion

François d'ORCIVAL *

Monsieur le président, Monsieur le secrétaire perpétuel, Mes chers confrères, mesdames, messieurs,

Permettez-moi d'abord de remercier votre président de sa si aimable invitation et de vous dire combien j'en suis honoré. C'est le journaliste que vous avez souhaité interroger à propos de cet éternel débat qui a lieu entre ce que nous appelons aujourd'hui les médias, que l'on appelait hier la presse, et l'opinion publique. Les médias n'existeraient pas sans l'opinion, et celle-ci vient s'alimenter à leur source dans un perpétuel échange — qui ne manque ni de franchise ni de sévérité !

C'est ce débat que je vais tenter d'éclairer. Vous allez voir qu'il n'est pas nouveau...

Nos confrères du journal *Le Monde* ont édité l'été dernier une série de DVD consacrés à des films, la plupart américains, sur les journalistes portés à l'écran. Le premier film de cette série était intitulé « Front Page » en anglais et « Spéciale Première » en français ; il a été tourné en 1974 par Billy Wilder, qui lui-même connaissait bien les journaux pour avoir été journaliste à ses débuts, à Vienne. Le scénario de ce film se déroule durant les années trente dans la salle de presse d'un tribunal américain à la veille d'une exécution capitale. Là n'est pas mon propos, je veux seulement extraire quelques répliques de ce film pour illustrer la sévérité, pour ne pas dire la brutalité, du jugement porté sur les journalistes au pays où la démocratie vit au rythme de la presse comme dans aucun autre pays au monde.

Ainsi, à une jeune femme qui s'est mise en tête d'épouser un de ses reporters, le rédacteur en chef du journal lance : « Épousez un fossoyeur, un arnaqueur, un pickpocket, si vous voulez, mais un journaliste, jamais ! ».

* Journaliste et Membre de l'Académie des sciences morales et politiques

Un autre personnage s'adresse aux chroniqueurs judiciaires en leur disant : « Vous faites de l'esprit, messieurs de la presse ! Bande d'escrocs, vous n'êtes que des voyeurs patentés ! Et le lendemain de sa parution, votre prose enveloppera du poisson... »

Voici maintenant un autre procès, français celui-là : « Le journal au lieu d'être un sacerdoce est devenu un moyen pour les partis ; de moyen il s'est fait commerce ; et comme tous les commerces, il est sans foi ni loi. Tout journal est une boutique où l'on vend au public des paroles de la couleur dont il les veut. S'il existait un journal des bossus, il prouverait soir et matin la beauté, la bonté, la nécessité des bossus. Un journal n'est plus fait pour éclairer, mais pour flatter les opinions. Ainsi tous les journaux seront dans un temps donné lâches, hypocrites, infâmes, menteurs, assassins ; ils tueront les idées, les systèmes, les hommes, et fleuriront par cela même... »

Cela date de 1837, et c'est signé Balzac dans le deuxième livre des *Illusions perdues*.

Voulez-vous plus récent ? Voici : « Le journaliste moyen qui vous a posé une question n'écoute pas votre réponse ; il écoute son préjugé. Il écrira nécessairement autre chose que ce que vous avez dit. Quoique pas totalement autre chose : il ne veut pas être démenti. Il ajoutera un adjectif destiné à vous brouiller avec votre employeur ou vos amis, le commentera d'un adverbe pernicieux par vengeance d'avoir à recueillir vos paroles et donc implicitement de concéder que c'est vous l'intéressant. J'ai rencontré des généraux, des assureurs, des musiciens de l'opéra, des garagistes, jamais je n'ai vu comme chez les journalistes cette plainte éternelle et ce dénigrement infini ».

Cette citation est extraite du *Dictionnaire égoïste* de l'écrivain Charles Dantzig.

Ainsi le réalisateur de cinéma américain, le géant de la littérature française, le romancier contemporain font au journalisme et aux journalistes le même procès, quelle que soit l'époque. Depuis vingt-sept ans, le quotidien *La Croix* publie chaque année un sondage comportant les mêmes questions posées par l'institut TNS Sofrès ; il s'agit du baromètre de la confiance des Français en leurs médias.

Voici la question : « Croyez-vous que les journalistes sont indépendants, c'est-à-dire qu'ils résistent : 1. aux pressions des partis politiques et du pouvoir, 2. aux pressions de l'argent ? » La réponse est identique cette année à celle d'il y a quatre ans : non, disent 66 % des personnes interrogées, ils ne sont pas indépendants des pressions politiques ; non, ils ne sont pas indépendants des pressions de l'argent, disent 60 % des Français.

En un mot, les journalistes n'ont pas bonne presse ! Dans l'échelle de la confiance à divers métiers, depuis les sapeurs-pompiers ou les médecins jusqu'aux avocats et notaires, ils arrivent bons derniers avec les notaires véreux et les avocats marrons. Un sondage réalisé par l'institut Ipsos au mois de janvier 2014 révélait que 23 % seulement des Français avaient confiance dans les médias — le même chiffre que pour les députés.

Cherchons une explication.

Cette profession compte 36 800 personnes, détentrices d'une carte de presse, et parmi elles 19 800 hommes et 17 000 femmes. Ces porteurs d'une carte de presse sont journalistes professionnels au sens de la loi du 29 mars 1935, dès lors qu'ils sont salariés d'une entreprise de presse. Ces 36 800 journalistes se répartissent dans le rapport de deux tiers, un tiers : 27 000 travaillant dans la presse écrite et 9 800 dans la presse audiovisuelle et les sites Internet. Chaque année, de 1 500 à 1 700 cartes nouvelles sont attribuées à de nouveaux journalistes — parmi eux, moins de 300 (286 en 2013) sont des diplômés des 14 écoles de journalisme reconnues par la profession. Soit environ un sur cinq. D'où viennent les autres ? En général de filières universitaires variées, et notamment des sciences politiques, du droit, des études littéraires, ou de l'enseignement.

Si l'on retient maintenant les publications de presse écrite qui emploient le plus grand nombre de ces journalistes, on trouvera quelque 3 500 titres de toutes périodicités distribuées par la Poste et deux réseaux de messagerie à destination des marchands de journaux. Parmi ces titres, la presse magazine occupe naturellement la première place.

En fait, ce sont de l'ordre de 300 titres qui sont classés, par une commission prévue par la loi, comme « publications d'information générale et politique ». Pluralisme reconnu par la Constitution, dont l'article 34 précise que « la loi fixe les règles concernant les droits civiques et les garanties fondamentales accordées aux citoyens pour l'exercice des libertés publiques ; la liberté, le pluralisme et l'indépendance des médias ».

C'est à ce titre que les 300 publications d'information générale et politique bénéficient de tarifs postaux préférentiels et de certaines aides. Quels sont ces titres ? Les 8 quotidiens nationaux, 66 quotidiens régionaux et départementaux, les 190 hebdomadaires régionaux, et une trentaine de magazines d'actualité et d'opinion.

C'est évidemment sur ces médias-là que se concentre notre débat. S'il y a critique du journalisme, elle concerne ceux qui travaillent dans ces publications ou dans les chaînes de radio et de télévision. Les sites Internet en sont les véritables amplificateurs. Sans oublier cette source principale que reste l'agence France Presse (je classe évidemment à part les innombrables non journalistes de blogs, la « blogosphère » — qu'on appelle aussi la « blagosphère »).

Au total, nous parlons ici de un à deux milliers de journalistes — sur 37 000. Et parmi eux, combien donnent le ton du métier ? Quarante, cinquante ? Guère plus.

Ce sont les éditorialistes, les présentateurs des journaux de radio et des chaînes toute info de la télévision, et quelques grands reporters. Tous sont des metteurs en scène de l'information. Ils le font avec leur savoir faire, leur culture, leur talent, et naturellement leurs préjugés. Ils ne se cachent pas de pratiquer du journalisme d'opinion, et le font d'autant plus volontiers, et honnêtement, qu'il s'agit de faire vivre la démocratie — à travers l'affrontement des points de vue.

Distinguons entre honnêteté et objectivité.

L'objectivité, dont on parle tant, n'est qu'une apparence. Même un appareil de photographie n'est pas objectif. On parlera d'ailleurs d'optique, d'angle de vue, pour définir la ligne éditoriale du média — quel que soit le support, papier ou écran, et la manière de voir de l'article.

Françoise Giroud, la grande journaliste qui fut à la création de *L'Express*, disait : « La première question à laquelle il faut répondre quand on crée un journal est la suivante : Qui parle à qui ? » Quelle rédaction pour quel public ? Pas de média sans public. Et devant le public, tout journaliste est à la fois libre et responsable. Libre, il l'est de sa plume, sous la réserve de son adhésion à la ligne éditoriale du titre dont il est le salarié, puisqu'il dépend d'une hiérarchie ; responsable, il l'est aussi puisqu'il peut avoir à répondre de ses affirmations devant les tribunaux.

Cette liberté et cette responsabilité sont reconnues dans une disposition particulière de la convention collective des journalistes que l'on désigne sous le vocable de « clause de conscience » ou « clause de cession » : le journaliste peut, en cas de changement d'orientation, de nature, ou de propriétaire de la publication, faire valoir ses droits, en demandant la rupture de son contrat de travail accompagnée des indemnités correspondant à ses années de collaboration.

Cette clause particulière ne peut s'expliquer autrement que par un état de fait de la profession: les journalistes ne sont pas interchangeables ; on ne passe pas comme ça de *L'Humanité* au *Figaro*.

Quant à la responsabilité pénale, elle trouve son origine dans l'article 11 de la Déclaration des Droits de l'homme et du citoyen de 1789, qui dit que « tout citoyen peut parler, écrire, imprimer librement » « sauf à répondre de l'abus de cette liberté, dans les cas déterminés par la loi ». Et dans ce domaine, la jurisprudence des tribunaux est volumineuse. Liberté, donc, « *sauf à répondre*... »

Cette liberté peut-elle, doit-elle, s'accorder avec une éthique, une déontologie ? Certes, mais comment ? La profession est traversée de débats à ce sujet. Plusieurs syndicats de journalistes, la plupart des sociétés de rédacteurs sont favorables à la création d'autorités, voire de conseils de presse. Il existe déjà des codes et des chartes propres aux organisations professionnelles, comme aux rédactions. Mais, d'une manière générale, les éditeurs sont, dans leur très grande majorité, hostiles à l'instauration d'un « ordre », d'une « haute autorité indépendante », voire d'« observatoires », à la différence de ce qui se pratique dans de nombreuses professions — la vôtre en particulier.

Pour quelle raison ? Nous pratiquons un métier d'opinion. Toute opinion qui appuie une information, et lui donne un sens, peut toujours être discutée, par le public, par les politiques, les autres médias, mais quel journaliste, éditorialiste, chroniqueur, accepterait d'être soumis au jugement ou même à la sanction d'un journaliste d'une opinion opposée ? Au nom de quelle légitimité ?

Institution à part, le conseil supérieur de l'audiovisuel (CSA) intervient déjà fréquemment dans les nominations, les choix, la programmation des chaînes de radio et de télévision, aussi bien publiques que privées. La presse écrite se félicite d'échapper à ce genre de tutelle.

Elle estime en revanche que c'est au tribunal de trancher quand il y a diffamation (c'est la principale source des procès de presse), ou diffusion volontaire d'une fausse nouvelle (ce qui est toujours difficile à prouver). La cour européenne des droits de l'homme est à son tour de plus en plus sollicitée au sujet des poursuites engagées contre la presse.

Elle juge que celles-ci n'ont pas lieu d'être quand l'information publiée est liée à un débat d'intérêt général ; quand la notoriété de la personne visée est évidente ; quand le mode d'obtention des informations qui la concerne n'est pas d'ordre privé ; elle se demande si la gravité de la sanction est proportionnée aux éventuelles répercussions de l'information publiée.

Cela dit, lorsque l'on pratique le journalisme d'opinion et le commentaire politique, il est évident que l'on exerce une influence sur le public : ne cherche-t-on pas à modifier sa perception des choses, à provoquer sa réaction, son émotion ? Nous voici dans la démocratie d'opinion.

Tout éditorialiste a en tête un des grands polémistes qui ont électrisé nos opinions publiques depuis deux siècles de Rivarol à Benjamin Constant, du pamphlétaire Paul-Louis Courrier à Victor Hugo, de Clémenceau et Zola à Jaurès et Blum ou Tardieu, de Sartre à Raymond Aron. Tous ont été publiés par des journaux d'une rare vivacité de ton par rapport à nos batailles actuelles. L'affaire Dreyfus aurait-elle éclaté sans Zola et *L'Aurore* ? L'affaire Stavisky sans la presse de droite ? Les scandales immobiliers sans *Le Canard enchaîné* ?

Fort bien, direz-vous, mais cela n'explique pas que la presse soit, de nos jours, à ce point dominée par la pensée de gauche. Elle ne l'a pas toujours été. Elle a même été emportée, au beau milieu de nos pires crises politiques et morales, par de terribles tempêtes, porteuses de guerres civiles et de révolutions — je pense notamment aux années sombres de la Collaboration.

Durant les années soixante, le général de Gaulle disait déjà : « La presse écrite est contre moi, mais la télévision est à moi ». À l'époque, il n'y avait qu'une, voire deux, chaîne de télévision. La vraie rupture entre les médias et le pouvoir est intervenue en 1968. Ces événements ont ébranlé la société française ; ils ont aussi secoué toute une profession, qui s'est fracturée entre légitimistes et rebelles à l'égard des pouvoirs.

Le grand journal intellectuel de ce mouvement, *Le Monde* (que le Général appelait « L'immonde »), voit au printemps 1968 basculer avec lui le monde des universités, de l'enseignement, de l'édition, provoquant l'inflammation générale des idées. Or les directeurs, rédacteurs en chef, chefs de service du journal sont tous imprégnés par une philosophie, une vision du monde, ancrées à gauche et hostiles au gaullisme.

Cette orientation va s'amplifier avec l'arrivée de la gauche au pouvoir au printemps de 1981. On a oublié le tourbillon intellectuel que cela fut, les règlements de compte qui eurent lieu, les arrivées et les départs dans les grands médias. On eut droit à une nouvelle version de la bataille des légitimistes et des rebelles de mai 1968, mais à l'envers — les rebelles d'hier devenant les légitimistes proches d'un nouveau pouvoir, enfin porteur de leurs idées. Cela gagna les écoles et les universités. En quelques années, se développa dans les médias le mouvement de la « pensée unique », le conformisme du « politiquement correct ». On assista à la cristallisation de ce qui était déjà dans les esprits, d'une presse d'intellectuels, de professeurs, de sociologues, et aussi dans certains cas, de militants d'une cause politique.

À cette « coloration » politique des emballements médiatiques, qui surgissent en toutes occasions, va s'ajouter une double transformation technique du métier.

En premier lieu, l'informatique et la numérisation font disparaître les métiers intermédiaires qui s'interposaient entre le rédacteur et la page bonne à imprimer : les secrétaires de rédaction qui révisaient la copie, arrêtaient non seulement les fautes d'orthographe mais aussi les erreurs de toutes sortes qui peuvent émailler un texte brut, sont remplacés par des logiciels de correction automatique. Le temps de la réflexion et de la vérification se réduit à peu de choses.

Le rédacteur met lui-même son article en page, et trop souvent sans relecture préalable. La qualité en souffre, le conformisme y gagne. Conformisme qui tend lui-même à se répandre parmi les écoles de journalisme.

Le journaliste se trouve alors placé dans la position de l'analyste financier qui, de peur de se tromper ou d'être d'un avis divergent de celui des autres, préfère se ranger, sans prendre de risque, à l'avis majoritaire. Dans notre cas, l'avis majoritaire c'est la mode intellectuelle de gauche. C'est pourtant dans la différence que se trouve la clé du succès auprès du public.

L'effet moutonnier devient spectaculaire lors d'un emballement médiatique créé par la deuxième innovation technique que j'indiquais, l'apparition des chaînes permanentes d'information. Celles-ci sont galvanisées par l'anecdote, le détail, l'échange des phrases saisies à la volée ; elles font rebondir à leur rythme accéléré l'actualité politique ou sociétale. Elles imposent leurs choix et leur hiérarchie de l'information.

D'où ces sortes de tempêtes que l'on observe fréquemment, ces « grêles médiatiques », pour reprendre le mot d'un « expert en communication » comme Joseph Daniel, ancien membre du CSA. Ce type de mouvement soudain obéit à une règle définie par le journaliste Jean-François Kahn, le créateur de l'*Évènement* du *Jeudi* puis de *Marianne*, bon connaisseur de ce qu'il dénonçait : il l'a appelé le système des « trois L ».

Prenons le cas d'une personnalité mise en cause dans une affaire qui fait scandale. Elle est aussitôt non seulement citée et accusée mais « lynchée ». C'est le premier de nos trois « L ». Les journalistes moutonniers « lynchent » tous en même temps. Lorsque ce mouvement s'épuise, faute d'informations nouvelles, les mêmes

changent d'attitude et vont « lécher », deuxième « L », celui ou ceux qu'ils ont condamnés quelques temps plus tôt. On adore ce que l'on a détesté. Vient plus tard le troisième temps, le troisième « L » : on « lâche ». L'information disparaît des écrans.

Mais là où l'on aura vu cinq mille articles sur une affaire traitée à charge, celle-ci ne reviendra, lors du jugement, et notamment s'il y a non-lieu, que sous la forme de quelques lignes en pages intérieures. Bien des responsables politiques ont fait l'expérience de cette lamentable asymétrie.

Il y a, c'est vrai, des mots qui tuent. Notre profession a récemment connu son désastre, comme les magistrats ont connu le leur avec l'affaire d'Outreau. Ce fut, pour nous, l'affaire Baudis. Et si le président de la République a tenu à rendre à Dominique Baudis, lors de son décès d'un cancer au mois d'avril 2014, un hommage national, cette décision n'était pas étrangère à l'ignominieux procès médiatique dont l'ancien maire de Toulouse devenu défenseur des droits fut la victime onze ans plus tôt.

Dominique Baudis était président du CSA lorsqu'éclata cette lamentable affaire en avril 2003. Ce fut au détour d'une procédure judiciaire qui concernait un tueur en série toulousain dénommé Alègre, accusé par deux prostituées et un travesti. Pour donner du retentissement à leurs accusations, les prostituées dénoncèrent des « personnalités toulousaines » comme complices de viols collectifs et autres sévices pratiqués en présence du tueur en question. Parmi les personnalités en cause surgit le nom de l'ancien maire de Toulouse. Et la presse locale s'enflamma : elle tenait son « affaire d'État ».

Pour en arriver là, il avait fallu la complicité entre un enquêteur, adjudant de gendarmerie, un procureur, et un reporter du quotidien local sûr de « tenir » son « scoop ». Mais pour que cela devînt un scandale national, il fallut aussi qu'à Paris le quotidien du soir de référence, un reportage d'une chaîne de télévision publique et le pseudo-journal du chroniqueur d'une chaîne cryptée apportent leur crédit aux allégations toulousaines. Ainsi se referma sur Dominique Baudis ce que l'un des médias protagonistes de l'affaire devait appeler, à l'heure du remords, un « piège diabolique ».

Les dénonciations frappèrent durant trois mois. Puis on apprit que les prostituées avaient été payées par les enquêteurs de la presse pour obtenir leurs confidences et elles avouèrent bientôt qu'elles avaient tout inventé.

Nous étions alors à l'été 2003. Le non-lieu général concernant Dominique Baudis et les « personnalités toulousaines » soi-disant impliquées fut prononcé en juillet 2005 — c'est-à-dire deux ans plus tard. Et la condamnation des prostituées pour dénonciation calomnieuse n'intervint que le 29 mars 2009 — six ans après.

Si Dominique Baudis avait dû attendre la décision de justice pour recouvrer son honneur sali par autant d'infamies, il aurait dû patienter entre deux et six ans !

Oui, les mots peuvent tuer ; oui, les curées médiatiques existent. Mais par qui furent dénoncés les faux témoignages et les mystifications du dossier, par qui furent démontés les délires de cette affaire ? Par des journalistes. Ceux-là n'attendirent pas deux ans. Ils le firent sur le champ, dans le *Nouvel Observateur*, le *Canard enchaîné*, et quelques autres journaux, dont le mien. Et le scandale fut éteint.

La presse, monsieur le président et chers confrères, est bien à l'image de la langue d'Ésope ; elle peut céder au pire ; elle peut aussi offrir le meilleur.

Je vous remercie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1583-1592, séance du 4 novembre 2014

ACTES
DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 4 novembre 2014

Présidence de M. Yves LOGEAIS, *président*

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Jacques HUREAU, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Bruno FALISSARD, Alain SERRIE, Pierre CARLI

— **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de Mme Aline MARCELLI, nommée membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Bertrand LUDES (Strasbourg), Christian GÉRAUT (Nantes), Bruno VELLAS (Toulouse)

Séance dédiée :
« Les financements innovants en matière de santé et l'épidémie à virus Ébola »
Organisateur : Marc GENTILINI

Conférence invitée

Les financements innovants en matière de santé — Application aux situations d'urgence par Philippe DOUSTE-BLAZY (UNITAID).

Introduction par Marc GENTILINI.

Communications

Le virus et sa détection par Henri AGUT (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris).

Symptomatologie et prise en charge d'un malade ou d'un sujet suspect par François BRICAIRE (Pitié-Salpêtrière, Paris) et Christophe RAPP (Hôpital Bégin, Saint-Mandé).

Contrôle de l'épidémie aux frontières à Conakry et à Roissy par Stéfane MANTION et Patrice DALLEM.

L'épidémie à virus Ébola en Guinée, ses conséquences sanitaires et socio-économiques par Aboubacar SIDIKI DIAKITÉ (Inspecteur Général de la Santé de la République de Guinée).

Protocoles de recherche thérapeutique INSERM par Denis MALVY (Bordeaux).

Rôle des sociétés nationales de Croix-Rouge, de la Fédération et du CICR par Anne BIDEAU.

Discussion générale

Conclusion et recommandations par Pierre BÉGUÉ et Marc GENTILINI.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1583-1592, séance du 18 novembre 2014

Séance du mardi 18 novembre 2014

Présidence de M. Yves LOGEAIS, *président*

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Jean CIVATTE, nommé membre émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Pierre-François PLOUIN, Francis BRUNELLE, Jean-Marc LÉGER

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Jean-François ALLILLAIRE, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Axel LE CESNE, Yves DE PROST

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Jean-François DUHAMEL, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : Mme Brigitte DRENO (Nantes), M. Jean-Louis WEMEAU (Lille)

Conférence invitée

Médias et opinion par François d'ORCIVAL (Membre de l'Académie des sciences morales et politiques).

Présentation et vote du communiqué

Recommandations conjointes des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie sur le respect de l'information officielle du médicament par Yves JUILLET.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1583-1592, séance du 18 novembre 2014

Séance dédiée :

« Accidents vasculaires cérébraux : une urgence »

Organisateur : Marie-Germaine Bousser

Introduction par Marie-Germaine Bousser.

Communications

L'ischémie cérébrale aiguë par Didier Leys (Neurosciences et Appareil Locomoteur, CHRU de Lille).

L'hémorragie cérébrale par Christian Stapf (Neurologie, APHP GH Lariboisière, Paris).

L'hémorragie méningée par Emmanuel Houdart (Neuroradiologie, APHP GH Lariboisière, Paris).

Conclusion par Marie-Germaine Bousser.

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès

— **survenu à Paris le 24 octobre 2014 du Professeur Pierre Vayre, membre titulaire dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres.**

Né le 5 mai 1929 à Limoges, notre confrère Pierre Vayre est décédé à Paris le 24 octobre 2014. Il était âgé de 85 ans.

Nommé à l'internat des Hôpitaux de Paris en 1954, puis Chef de clinique-Assistant des Hôpitaux, il avait été Aide d'anatomie, puis Prosecteur.

Agrégé et Chirurgien des Hôpitaux (1966 à 1981), il exerçait la chirurgie générale et digestive dans le service de son maître Marcel Roux.

Nommé Professeur titulaire en 1980, il fut nommé Chef de service de chirurgie, du groupe Pitié Salpêtrière, succédant à Maurice Mercadier.

Plus tard, il devint titulaire de la consultation de Vaugirard (82-98).

Pierre Vayre exerçait la chirurgie viscérale, centrée sur le foie, les voies biliaires, le pancréas et les cancers, travaux pour lesquels il avait reçu de notre Académie, le prix Albert Belgrand.

Il s'est beaucoup consacré à l'expertise judiciaire, auprès des Cours d'Appel, et de Cassation, ainsi qu'auprès du Tribunal administratif de Paris. Il éprouvait un intérêt certain pour les questions d'éthique, de responsabilité et aussi l'étude du vieillissement et de la dépendance.

Il avait été auditeur à l'Institut des Hautes Études de Défense nationale, Président de l'Académie de Chirurgie, membre actif de l'Académie de Médecine, appartenant à de nombreuses Commissions et Groupes de travail et il y avait présenté une dizaine de communications portant sur la responsabilité, l'éthique et l'expertise.

Inscrit dans une forte tradition familiale limousine de 10 générations successives, il affectionnait l'histoire de ce terroir et nous livra plusieurs biographies de prédilection limousine, tel que *Trois limousins à Paris au 19e siècle.*

Pierre Vayre était Officier de la Légion d'Honneur, Officier dans l'Ordre National du mérite, Chevalier des Arts et Lettres.

La cérémonie religieuse a été donnée le 30 octobre à Paris, en l'Eglise du Val de Grâce et l'inhumation a eu lieu au cimetière de Louyet à Limoges.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

— **survenu à Bucarest (Roumanie) le 27 septembre 2014 du Professeur Nicolae Angelescu, membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

Membre correspondant étranger de la 2e division, le Professeur Nicolae Angelescu, de nationalité roumaine, était né dans la Commune de Rociu, dans le judet (département) d'Arges, le 6 décembre 1931. Il est décédé le 27 septembre 2014 à l'âge de 83 ans.

Cette région de Munténie se situe au centre sud de la Roumanie, entre les Carpates au nord et la plaine du Danube au sud. La population du département compte 600 000 habitants, est exclusivement roumaine et orthodoxe et ne comporte qu'1 % de roms.

Après des études à l'école primaire de Rociu (1938-1942), le jeune Angelescu fréquenta le collège Bratiance à Pitesti (1942-1950),chef-lieu du département, puis la Faculté de médecine de Bucarest (1954-1960).

Après avoir été nommé externe, puis interne des hôpitaux par concours, il s'établit comme médecin rural (1963-1964) avant de reprendre un cursus universitaire, soutenant une thèse de Docteur en médecine sur le *rejet dans la transplantation rénale expérimentale.*

Il exerça la chirurgie générale et viscérale (1967-1972), fut préparateur de chirurgie à Bucarest, à l'Hôpital Panduri, assistant universitaire et Chef de travaux à l'Hôpital Pontelimon, puis Maître de conférences à l'Hôpital Coltea, où il devint Chef de service de chirurgie et Professeur de clinique universitaire (1984-2003) et il y dirigera 26 thèses de doctorat.

Plusieurs stages diplômants complétèrent sa formation chirurgicale : chirurgie d'urgence, chirurgie expérimentale après une année (1970) passée à l'Institut de Recherche de Nancy, chirurgie oncologique acquise à l'Institut Cluj-Napoca, et chirurgie laparoscopique à Vienne, Debreczen et Strasbourg. Il reçut les compétences correspondantes, auxquelles il ajoutait celle de l'urologie.

Il exerça une importante responsabilité administrative en tant que chargé de la Direction sanitaire de Bucarest.

Le professeur Angelescu était Membre de l'Académie des Sciences médicales de Roumanie, de l'Académie scientifique roumaine, de l'Académie nationale française de chirurgie, de l'Académie de médecine dont il avait été récemment fait membre à titre étranger dans la 2e division lors de la séance du 10 décembre 2013.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pharmacien en Chef F. Dorandeu remercie l'Académie d'avoir bien voulu accorder son parrainage pour la journée qu'il organise à l'École du Val-de-Grâce le 23 septembre 2015 pour commémorer le centenaire des premières utilisations d'armes chimiques et propose qu'un membre de l'Académie fasse partie du Comité de préparation de la séance.

Le Pr Nadir Saoudi propose de faire un don de 5 000 € à l'Académie.

Le Pr Daniel Couturier pose sa candidature aux fonctions de Secrétaire perpétuel.

M. René-Charles Rudigoz (Lyon) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Christian Géraut (Nantes) remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

Le Pr Bruno Falissard remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

Les Prs Roger Henrion et Jacques Milliez propose la création d'un groupe de travail sur la transplantation utérine. Ce groupe serait rattaché aux commissions X et XVII.
Cette proposition a été votée à l'unanimité.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 1re division, médecine et spécialités médicales,** en remplacement de M. Jean Civatte, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Pierre-François PLOUIN
— M. Francis BRUNELLE
— M. Jean-Marc LEGER

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	89
suffrages exprimés :	88
majorité (absolue) :	45
ont obtenu : M. Pierre-François PLOUIN	53
M. Francis BRUNELLE	19
M. Jean-Marc LEGER	15
Bulletin blanc marqué d'une croix	1
Bulletin nul	1
	89

M. Pierre-François PLOUIN, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1re division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 1re division, médecine et spécialités médicales,** en remplacement de M. Jean-François ALLILAIRE, élu membre titulaire.

M. Axel LE CESNE est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 1re division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Jean-François DUHAMEL, élu membre titulaire.

Mme Brigitte DRÉNO (Nantes) est élue.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1583-1592, séance du 25 novembre 2014

Séance du mardi 25 novembre 2014

Présidence de M. Yves Logeais, *président*

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales

— **d'un membre titulaire** en remplacement de M. Jean Moreaux, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Pascal Vouhé (Paris), Jean-Louis Arné (Toulouse), Jean-Pierre Triboulet (Lille)

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Jacques Marescaux, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Hugues Duffau (Montpellier), André Chays (Reims)

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. José Borges d'Almeida, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Mohammed Khoshim (Riyad — Arabie saoudite), Dmitry Popkov (Kourgan — Russie)

Séance dédiée : « Le principe de précaution inscrit dans la Constitution il y a 8 ans : ses conséquences sur la santé »

Organisateur : Bernard Charpentier

Présentation de la séance par Bernard Charpentier.

Communications

Le principe de précaution devant le Conseil constitutionnel par Renaud Denoix de Saint Marc (Conseil Constitutionnel — ASMP).

Le principe de précaution et l'investigation clinique des médicaments par Patrick Errard (Président du LEEM).

Le principe de précaution et l'expertise de l'appareillage médical et chirurgical par Alain Carpentier (Ancien Président de l'Académie des Sciences- Membre *honoris causa* de l'Académie nationale de médecine).

Quelles solutions face à l'intimidation provenant de l'idéologie de précaution ? par Gérald Bronner (Professeur de Sociologie à Paris-Diderot).

Présentation d'ouvrage

Une autre histoire du cancer. Des Lumières au stéthoscope. Europe, 1750-1816, par Jacques Rouëssé Éditions Fiacre, 2014. *Présentation faite par Jacques Battin.*

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Jean Natali ;

— une place de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Francis Galibert ;

— deux places de membres titulaires dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, l'une à la suite du décès du Pr Pierre Vayre, l'autre à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Claude-Pierre Giudicelli ;

— une place de membre correspondant dans la 4e division, section hygiène et épidémiologie, à la suite du passage à l'honorariat du Pr Hélène Sancho-Garnier ;

— une place de membre associé étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Saïd Mestiri ;

— deux places de membres correspondants étrangers dans la 1re division, médecine et spécialités médicales, à la suite des décès des Prs Luc Eyckmans et Luis Julio Gonzales Montaner ;

— une place de membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Nicolae Angelescu ;

— deux places de membres correspondants étrangers dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite de l'élection en qualité de membres associés étrangers des Prs Eliete Bouskela et Jean Tamraz.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 8, 1583-1592, séance du 25 novembre 2014

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. Jean MOREAUX, décédé.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Pascal VOUHÉ
— M. Jean-Louis ARNÉ
— M. Jean-Pierre TRIBOULET

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	94
suffrages exprimés :	94
majorité (absolue) :	48
ont obtenu : M. Pascal VOUHÉ	51
M. Jean-Louis ARNÉ	41
M. Jean-Pierre TRIBOULET	2
	94

M. Pascal VOUHÉ, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. Jacques MARESCAUX, élu membre titulaire.
M. Hugues DUFFAU (Montpellier) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales,** en remplacement de M. José BORGES D'ALMEIDA, décédé.
M. Dmitry POPKOV (Kourgan) est élu.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La **longueur des textes** ne doit pas dépasser 10 pages dactylographiées en Times New Roman, taille des caractères 12, interligne simple (figures, tableaux, références inclus).

Le bulletin s'adressant à des lecteurs qui, pour la plupart, ne sont pas des spécialistes du thème retenu, **l'introduction** doit : donner les informations nécessaires et suffisantes à la compréhension de la suite de l'article ; exposer l'intérêt spécifique du travail.

Les **références** doivent répondre aux normes internationales (dites « Convention de Vancouver »), c'est-à-dire être appelées suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

En assurant le respect des consignes aux auteurs, le questionnaire disponible dans les « consignes détaillées » sur le site internet de l'Académie permettra de réduire les délais de publication de votre travail.

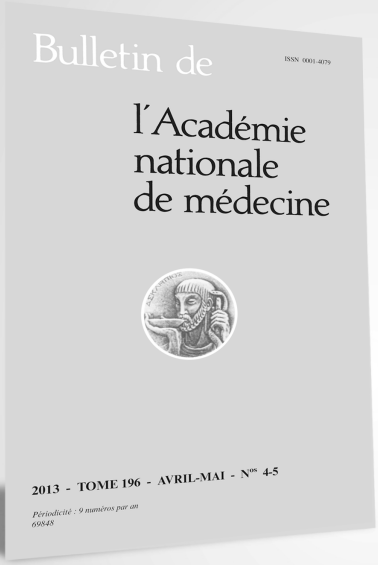
Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », sur le site internet de l'Académie :
http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/
ou à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER
au Bulletin de l'académie nationale de médecine

ELSEVIER MASSON



Profitez d'avantages exclusifs !

1. **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
2. **Consultez votre revue sur le site EM-consulte*** (www.em-consulte.com) dans ses versions française et anglaise.
3. **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**

- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

4. **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : *J. Cambier*
Indexations : *Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).*

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr

Elsevier Masson SAS – Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros - RCS Nanterre B 542 037 031 - Locataire gérant de la Société d'édition de l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris SA.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Raymond ARDAILLOU.

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).

© 2014, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 1er trimestre 2016 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD