

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 : « Émergence virale et épidémiologie biologique »

Communications

1655 Mécanismes d'émergence virale et transmission inter-espèces : l'exemple des rétrovirus Foamy simiens chez l'Homme en Afrique Centrale

Mechanisms of viral emergence and interspecies transmission: the exemple of simian foamy viruses in Central Africa

Antoine Gessain

1669 La puce à ADN de reséquençage : un outil rapide pour mieux identifier et comprendre une émergence virale et bactérienne

Resequencing microarrays: a rapid tool for better identification and understanding of viral and bacterial emergence

Nicolas Berthet

Communications

- 1683 L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc**
The brain-gut axis: insights from the obese pig model
Charles-Henri Malbert
- 1701 Conséquences de la nutrition périnatale sur le développement**
Effects of perinatal nutrition on developmental outcomes
Jean-Michel Hascoët
- 1713 Spécificité de la chirurgie de guerre et capacités du service de santé des armées**
Specificities of war surgery, and capacities of the military health service
Jacques de Saint-Julien, Yves Auroy, François Pons
- 1727 Organisation actuelle de la médecine de catastrophe**
Current organization of disaster medicine
Henri Julien

Rapports

- 1741 13-10 Sur la demande d'autorisation d'exploiter les émergences Venturino et Caldane — Station thermale de Guagno-les-bains en Corse du sud**
Richard Trèves, au nom de la Commission XII (Thermalisme et Eaux Minérales)
- 1747 13-11 L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine**
Claude Jaffiol, Pierre Corvol, Gérard Reach, Arnaud Basdevant, Éric Bertin, au nom de la commission XI (Appareil digestif — Nutrition — Alimentation)

Communiqué

- 1783 À propos d'éventuels effets indésirables graves après la vaccination anti-papillomavirus humains en France**
Pierre Bégué, François Bricaire, au nom de la commission VII (Maladies infectieuses et médecine tropicale)

Chronique historique

- 1787 Le cinquantenaire de la première transplantation hépatique : du mythe à la réalité. Hommages à Thomas Starzl, Prix Lasker 2012**
Bernard Launois

Présentation d'ouvrage

- 1793 Jean-François Mattéi et Israël Nisand. Où va l'humanité ? LLL ; 2013.**
Présentation par Raymond Ardaillou

Vie de l'Académie

1797 Proclamation des lauréats du Concours 2013. Remise des prix et des médailles

Daniel Couturier

1807 Remise du Prix Jean Bernard 2013 à Yves MABIN CHENNEVIÈRE, *Portrait de l'écrivain en déchet*

Jacques-Louis Binet

1811 Réception des nouveaux membres

François-Bernard Michel

1815 Actes

1825 Remerciements aux experts

Index 2013

1827 Auteurs

1837 Key-words

1845 Mots matières

1853 Vie académique

Recommandations aux auteurs

1867 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1869 Tarifs et modalités

Séance dédiée : « Émergence virale et épidémiologie biologique »

COMMUNICATION

Mécanismes d'émergence virale et transmission inter-espèces : l'exemple des rétrovirus Foamy simiens chez l'Homme en Afrique Centrale

MOTS-CLÉS : AFRIQUE CENTRALE. RÉTROVIRUS SIMIENS. MALADIES VIRALES/TRANSMISSION

Mechanisms of viral emergence and interspecies transmission: the exemple of simian foamy viruses in Central Africa

KEY-WORDS: AFRICA, CENTRAL. RETROVIRUSES, SIMIAN. VIRUS DISEASES/TRANSMISSION

Antoine GESSAIN *

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

RÉSUMÉ

La plupart des agents viraux pathogènes, ayant émergé durant les dernières décennies chez l'Homme, est d'origine animale (Coronavirus du SRAS, virus de la grippe aviaire, Hanta-virus, virus Ebola, virus Marburg, virus Nipah, etc.). Après le contact initial qui a conduit à la transmission inter-espèces per se, ces virus, principalement à ARN, se sont ensuite, souvent adaptés à leur nouvel hôte par des mécanismes variés, puis ont disséminé dans l'espèce humaine par différentes voies. Alors que ces mécanismes évolutifs d'adaptation et ces voies de dissémination inter-humaine ont été largement étudiées, les connaissances concernant les premières étapes de l'émergence virale (comment, par quels moyens, dans quelles conditions, etc.) demeurent encore souvent rudimentaires. La veille microbiologique, associant des travaux épidémiologiques de terrain à des études sérologiques et viro-moléculaires, dans des populations à haut risque de transmission inter-espèces, est donc

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine — Institut Pasteur, Unité d'Épidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, Département de Virologie — F-75015 Paris, France et CNRS, UMR 3569, 28 rue du Dr Roux — F-75015 Paris, France ;
e-mail : agessain@pasteur.fr

Tirés-à-part : Professeur Antoine GESSAIN, même adresse

Article reçu le 6 novembre 2014

nécessaire pour mieux comprendre les premières étapes de l'émergence virale. Les primates non-humains représentent une importante source potentielle d'agents infectieux transmissibles à l'Homme. Cela a été bien démontré pour les virus de l'immunodéficience simienne (SIV) et les rétrovirus T lymphotropes simiens (STLV). Nous présenterons ici les résultats d'enquêtes sérologiques et moléculaires, réalisées parmi des populations humaines du Sud-Cameroun, pour découvrir et caractériser de nouveaux rétrovirus chez l'Homme. Ces études multidisciplinaires, associant médecins, épidémiologistes, anthropologues et virologues, ont été menées dans des populations villageoises, soit d'origine Bantou, soit d'origine Pygmée, vivant dans la grande forêt équatoriale, dans des régions très proches des habitats des populations de primates non-humains, en particulier chimpanzés, gorilles, mandrills, cercopithèques, etc. La première étude concerne la découverte d'un nouveau rétrovirus humain ; l'HTLV-3, ainsi que sa caractérisation viro-moléculaire. La seconde étude, que nous détaillerons davantage dans cet article, concerne la mise en évidence de la transmission fréquente de rétrovirus foamy simiens aux Hommes, en particulier par des morsures de gorilles et de chimpanzés et la caractérisation des facteurs de risque de cette transmission.

SUMMARY

A large proportion of viral pathogens that have emerged during the last decades in humans are considered to have originated from various animal species. This is well exemplified by several recent epidemics such as those of Nipah, Severe Acute Respiratory Syndrome, Avian flu, Ebola, Monkeypox, and Hantaviruses. After the initial interspecies transmission per se, the viruses can disseminate into the human population through various and distinct mechanisms. Some of them are well characterized and understood, thus allowing a certain level of risk control and prevention. Surprisingly and in contrast, the initial steps that lead to the emergence of several viruses, and of their associated diseases, remain still poorly understood. Epidemiological field studies conducted in certain specific high-risk populations are thus necessary to obtain new insights into the early events of this emergence process. Human infections by simian viruses represent increasing public health concerns. Indeed, by virtue of their genetic and physiological similarities, non-human primates (NHPs) are considered to be likely the sources of viruses that can infect humans and thus may pose a significant threat to human population. This is well illustrated by retroviruses, which have the ability to cross species, adapt to a new host and sometimes spread within these new species. Sequence comparison and phylogenetic studies have thus clearly showed that the emergence of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 in humans have resulted from several independent interspecies transmissions of different SIV types from Chimpanzees and African monkeys (including sooty mangabeys), respectively, probably during the first part of the last century. The situation for Human T cell Lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is, for certain aspects, quite comparable. Indeed, the origin of most HTLV-1 subtypes appears to be linked to interspecies transmission between STLV-1-infected monkeys and humans, followed by variable periods of evolution in the human host. In this review, after an introduction on emerging viruses, we will briefly present the results of a large epidemiological study performed in groups of Bantus and Pygmies living in villages and settlements located in the rain forest of the South region of Cameroon. These populations are living nearby the habitats of several monkeys and apes, often naturally infected by different retroviruses including SIV, STLV and simian foamy virus. Most of the persons included in this study were hunters of such NHPs, thus at high risk of contact with infected body fluids (blood, saliva,...) during hunting activities. After reviewing the current available data on the discovery, cross-species transmission from monkeys and apes to humans of the simian foamy

retroviruses, we will report the results of our study. Such infection is a unique natural model to study the different mechanisms of restriction of retroviral emergence in Humans.

INTRODUCTION

L'espèce humaine est en contact permanent avec l'environnement qui contient une multitude d'agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons). Dans la majorité des cas, aucune infection ne survient chez l'Homme, lors de ces contacts. Le rôle de l'immunité innée est majeur dans cette protection permanente. Plus rarement, ces microbes peuvent infecter un individu et éventuellement se disséminer ensuite dans l'espèce humaine. Même si ce processus, aboutissant à une émergence d'un agent infectieux chez l'Homme, existe depuis la nuit des temps, des exemples récents laissent à penser que ces émergences, principalement virales, sont plus fréquentes depuis quelques décennies. Dans cet article nous allons essayer de faire un point sur ce sujet d'actualité puis nous développerons des travaux de notre unité dans ce domaine.

Tout d'abord, comment peut-on définir les virus émergents et les maladies associées ? Il peut s'agir soit :

- 1) D'une nouvelle maladie chez l'Homme, due à un virus initialement présent chez les animaux. Il s'agit alors d'une zoonose. On peut citer, par exemple, certains Coronavirus présents chez la chauve-souris et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), des Hantavirus présents chez les rongeurs et différents syndromes cliniques (pulmonaires ou rénaux) chez l'Homme, mais aussi le virus Ebola présent chez des chauves-souris frugivores et la fièvre hémorragique associée. Il s'agit ici de réelles émergences *stricto-sensu*.
- 2) Il peut s'agir d'une maladie humaine connue, chez laquelle on découvre l'agent viral étiologique. On peut citer ainsi certaines hépatites et le virus de l'Hépatite C associé, mais aussi le rétrovirus humain HTLV-1 et les leucémies/lymphomes T de l'adulte, mais également l'herpès humain de type 8 (HHV-8) et le sarcome de Kaposi. On parle ici plutôt d'émergence de connaissance.
- 3) Enfin, il peut s'agir de virus déjà identifiés, associés à une maladie connue, mais dont le profil épidémiologique est différent de ce qui était connu auparavant. On peut citer ainsi la dissémination du virus West-Nile aux États-Unis au début des années 2000, l'arrivée du Chikungunya sur le continent américain à partir de 2013 et l'épidémie dramatique d'Ebola en Afrique de l'Ouest qui a commencé début 2014.

Les causes de l'émergence ou de la réémergence des virus sont nombreuses et variées [1-3]. L'émergence d'une nouvelle maladie virale ou d'un nouveau virus est en effet le résultat d'une succession de nombreuses étapes, parfois complexes, et est souvent liée à l'intrication de plusieurs des facteurs suivants: Activités socio-économiques ou culturelles particulières, accroissement rapide de la mobilité humaine ("the world

is a global village ''), exploitation humaine de l'environnement (déforestation, plantations,...), désorganisation des systèmes de santé liée en particulier aux conflits armés, urbanisation avec développement d'immenses bidonvilles de grande pauvreté et à l'hygiène rudimentaire, diminution de l'intérêt de la surveillance et du contrôle des maladies infectieuses, utilisation de matériel médical non stérile dans le cadre de thérapeutique et/ou de vaccination de masse et, enfin, la capacité de certains virus à s'adapter rapidement à un changement de l'environnement. Ce dernier point est en effet majeur pour certains virus à ARN. Il est crucial de noter que tous les facteurs qui vont augmenter la densité de la population humaine, la densité des vecteurs et/ou des réservoirs, mais aussi favoriser les contacts entre ces 3 éléments, vont favoriser les processus d'émergence.

On considère actuellement que la majorité des maladies émergentes, qu'il s'agisse d'émergence vraie ou de connaissance, au cours de ces 50 dernières années, est d'origine virale (Tableau 1). Beaucoup sont, à l'origine, cliniquement apparues dans des régions inter-tropicales d'Afrique (Ebola, SIDA,...), d'Asie (SARS, Nipah, Grippe aviaire) et d'Amérique du Sud (Sabia, Guanarito), même si certaines souches virales ont ensuite été isolées et caractérisées dans des laboratoires des pays occidentaux [1-4].

Les transmissions inter-espèces à l'origine de l'émergence de ces nouveaux virus sont fondamentales et fréquentes. On peut citer bien sûr, à titre d'exemple, de nombreux Arénavirus, Bunyavirus et Hantavirus, dont les réservoirs sont surtout des rongeurs, mais aussi les rétrovirus de type SIV et STLV présents naturellement chez de nombreuses espèces de primates non humains (PNH). Enfin, les chauves-souris apparaissent actuellement comme des réservoirs très importants de nombreux virus (Nipah, Hendra, Ebola, coronavirus, etc.) qui ont émergé récemment ou émergent actuellement chez l'Homme [1-4]. C'est un nouveau champ immense d'investigation favorisé, entre autres, par la puissance des méthodes de séquençage à haut débit [1-4].

Après les étapes initiales de transmission inter-espèces *per se*, ces virus ont souvent évolué, avec parfois une adaptation génétique à leur nouvel hôte humain, puis ont ensuite disséminé dans la population humaine (Figure 1). Cette diffusion s'est faite grâce à différents modes de transmission (sexuelle, par contact, par aérosols, etc.) dont certains ont été bien caractérisés, permettant ainsi une certaine maîtrise de la transmission inter-humaine. Cependant, la compréhension des étapes initiales de l'émergence et des mécanismes précis de transmission inter-espèces de nombreux virus, reste globalement très peu connue. Des études microbiologiques, en particulier de veille, dans des populations à haut risque d'émergence sont donc absolument nécessaires pour essayer d'obtenir de nouvelles données concernant les étapes initiales de ces contacts suivis de transmission éventuelle.

La population à haut risque que nous avons choisie d'étudier est représentée ici par des chasseurs, en particulier de singes et de grands singes, vivant en Afrique Centrale. Du fait de leur importante activité cynégétique, ceux-ci sont régulièrement

TABLEAU. 1. — Liste de la plupart des virus émergents découverts chez l'homme depuis 1970. Il peut s'agir soit d'émergence virale dans le cadre d'une zoonose (Ebola, Nipah, Coronavirus du SRAS), soit d'émergence de connaissance (HTLV-1, MCPyV, ...).

Année	Genre/Virus	Maladie
1971	Polyomavirus/virus JC	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
1971	Polyomavirus/virus BK	Pathologies du tractus urinaire (néphropathies)
1973	Rotavirus/Rotavirus humain	Cause majeure de diarrhées chez l'enfant dans le monde
1975	Eythrovirus/Parvovirus B19	5 ^{ème} maladie (Erythème infectieux)
1976	Filovirus/Virus Ebola	Fièvre hémorragique d'Ebola
1977	Hantavirus/Virus Hantaan	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal
1980	Deltaretrovirus/HTLV-1	Leucémie à cellules T et paraplégie spastique tropicale
1982	Deltaretrovirus/HTLV-2	Très rare neuro-myélopathie chronique
1983/1985	Lentivirus/VIH-1/VIH-2	SIDA
1988	Herpesvirus/HHV-6	6 ^{ème} maladie (<i>Roseola infantum</i>)
1989	Hepacivirus/VHC	Hépatite C
1989	Arenavirus/Guanarito virus	Fièvre hémorragique du Venezuela
1993	Hantavirus/Sin Nombre	Syndrome pulmonaire à Hantavirus
1993	Arenavirus/Sabia virus	Fièvre hémorragique du Brésil
1994	Henipavirus/Virus Hendra	Syndromes respiratoires et neurologiques aigus
1999	Henipavirus/Virus Nipah	Syndromes respiratoires et encéphalites
1997/2003	Influenzavirus/H5N1	Infections respiratoires aigus
1999	Influenzavirus A/H9	Infections respiratoires aigus
2003	Influenzavirus A/H7N7	Infections respiratoires aigus
2003	Coronavirus/SRAS	Infections respiratoires aigus sévères
2003	Coronavirus/NL63	Infections respiratoires aigus
2008	Polyomavirus/MCPyV	Carcinome cutané à cellules de Merkel
2010	Polyomavirus/TSPyV	<i>Trichodysplasia spinulosa</i>
2011	Bunyavirus/SFTS	Fièvre sévère avec thrombopénie en Chine
2012	Coronavirus/MERS	Infections respiratoires aigues
2013	Influenza virus A/H7N9	Infections respiratoires aigus

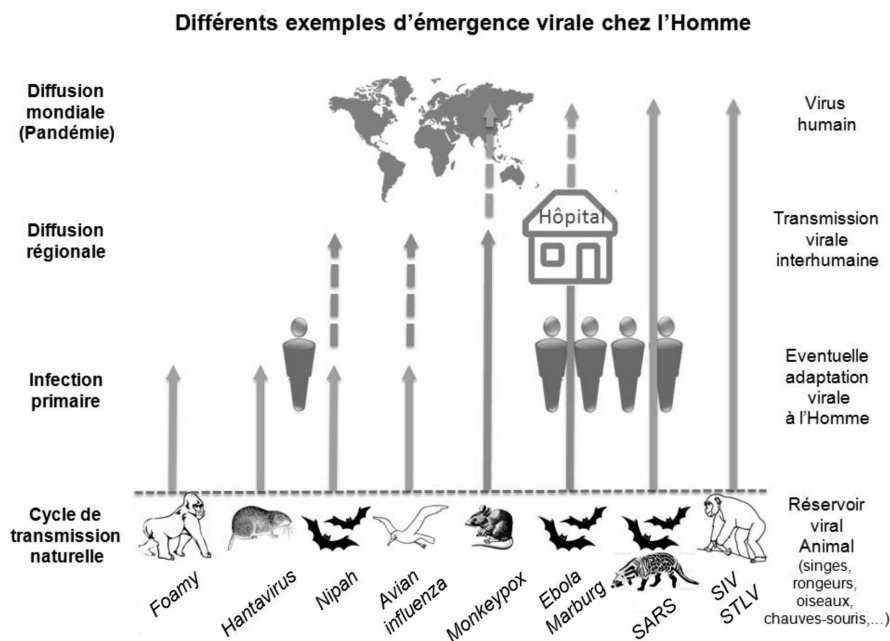


FIG. 1. — Différents exemples d'émergence virale sont représentés. Il peut s'agir d'une émergence asymptomatique et sporadique touchant uniquement quelques cas index et sans diffusion inter-humaine. C'est le cas par exemple du virus Foamy simien présent chez l'Homme à la suite de morsures sévères de singes. À l'opposé, il peut aussi s'agir d'émergence aboutissant à une épidémie massive mondiale de type pandémie liée au VIH. De nombreux intermédiaires sont possibles concernant d'une part le degré de diffusion locale ou loco-régionale et, d'autre part, le caractère pathogène ou non de l'infection chez l'Homme.

en contact avec des fluides biologiques (sang, salive) de PNHs potentiellement infectés par de nombreux virus. Ces contacts favorisent donc une éventuelle transmission inter-espèces de virus de singes à l'Homme. Du fait des similarités génétique, physiologique et même parfois comportementale entre les PNHs et les Hommes, les infections humaines par des virus d'origine simienne représentent, en effet, un problème de santé publique important. Les primates non humains sont considérés comme source de nombreux virus qui peuvent infecter l'Homme [5-7]. Ces primates peuvent être soit des réservoirs de virus (comme dans le cadre des SIV et STLV), soit des hôtes intermédiaires de virus comme dans le cas d'Ebola où, dans ce cas, les singes ont été antérieurement infectés grâce à des contacts, soit directs avec des chauves-souris infectées, soit probablement plutôt indirects avec, par exemple, des fruits souillés par des fluides biologiques provenant de chauves-souris [8, 9].

Nous discuterons plus précisément ici d'un travail de notre unité, dans le cadre de l'émergence des rétrovirus Foamy simiens, qui constitue un exemple typique d'une émergence de connaissance. De plus, il s'agit d'un modèle naturel unique, tout à fait

exemplaire, pour étudier les différents mécanismes de restriction d'une émergence rétrovirale chez l'Homme.

LES VIRUS FOAMY SIMIENS CHEZ LES HOMMES : UNE ZOONOSE MÉCONNUE ?

L'infection virale chez les singes

Le premier virus Foamy a été isolé dans des cultures cellulaires de rein de macaque rhésus en 1954 [10]. Depuis, de tels virus ont été isolés dans de nombreuses espèces animales, en particulier, chez les bovins, les félins, les équins et de nombreuses espèces de primates non humains [11, 12]. La prévalence de ces virus Foamy chez les animaux naturellement infectés est généralement forte, mais elle peut varier grandement selon les espèces et les conditions environnementales. De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'aussi bien dans les populations captives de singes, que dans les colonies sauvages, la prévalence virale peut atteindre plus de 75 % chez les adultes mais qu'elle est généralement plus faible chez les jeunes [13-15]. La charge virale foamy est importante dans la salive des singes infectés. Des études chez des macaques et les singes verts d'Afrique, ont montré en effet que le tissu de la muqueuse orale représente un site important de réplication virale [16, 17]. Ces résultats, ainsi que des études épidémiologiques et des observations à long terme de suivi de populations simiennes en semi-liberté, suggèrent fortement que la transmission dans les colonies de singes se fait, avant tout, par le biais de la salive, en particulier lors de morsures sévères [14]. L'infection par ces virus ne semble pas donner de maladie chez les singes infectés, mais très peu d'études ont été réalisées spécifiquement sur ce sujet.

L'infection virale chez l'homme

Le premier isolat de virus Foamy chez un Homme a été décrit dans des cultures cellulaires chez un patient d'origine Kenyane souffrant d'un cancer du nasopharynx [18]. Des études phylogénétiques récentes montrent que ce virus est originaire d'un chimpanzé, et plus spécifiquement de la sous-espèce qui vit en Afrique de l'Est [19, 20]. Ce virus est actuellement considéré comme le prototype du virus Foamy, cependant, on ne sait pas de façon claire si ce premier isolat humain provient d'une réelle transmission inter-espèce d'un chimpanzé à ce patient, ou s'il s'agit de contamination lors de cultures cellulaires. Durant les années 70 et 80, de nombreux laboratoires ont essayé de démontrer la présence de virus Foamy chez des patients souffrant de diverses pathologies, mais aussi de rechercher des zones d'endémie éventuelle pour ce virus. Les résultats ont été contrastés [20]. Certaines études ont montré la présence des virus Foamy dans différentes populations. D'autres groupes ont obtenu des résultats surtout négatifs. Ces différences importantes reflétaient très

probablement le fort pourcentage de réactions sérologiques non spécifiques et l'absence de techniques de confirmation utilisées à cette époque. C'est ainsi que la plupart des résultats positifs, obtenus chez des patients ayant des maladies neurologiques, des cancers, des maladies inflammatoires, n'a pas été confirmé, dans les études ultérieures, par les tests plus spécifiques que sont les immuno-blots ou Western blots ou les amplifications en chaîne par la polymérase (PCR) au niveau moléculaire [11, 20]. Par la suite, différentes études ont cependant permis de démontrer que certaines personnes travaillant directement avec des singes étaient réellement infectées par des virus Foamy simiens. Ainsi, une équipe allemande a montré, la première, la présence d'une telle infection virale chez trois personnes [21, 22]. Par la suite, d'autres équipes ont démontré que des vétérinaires, des scientifiques travaillant avec des singes et des animaliers étaient infectés par ce virus en particulier aux USA [23] et au Canada [24]. Il est intéressant de noter que, dans ces études, la prévalence d'infection par ces virus Foamy simiens était beaucoup plus importante que celle trouvée pour d'autres rétrovirus simiens tels que les SIV, les STLV ou le rétrovirus simien de type D [23, 25]. Plus récemment, une transmission chez les membres du personnel de zoos ou de centres de primatologie, a aussi été démontrée au Gabon [15] et en Chine [26]. Après la démonstration que des virus Foamy simiens pouvaient infecter du personnel de zoos et de laboratoires, l'étape suivante a été de rechercher l'existence d'une telle infection rétrovirale zoonotique dans un contexte plus naturel.

Une équipe américaine a ainsi développé des travaux chez des villageois du Sud Cameroun, dont certains avaient des contacts avec des singes lors d'épisodes de chasse. Les résultats ont montré qu'environ 1 % (10/1099) de ces personnes étaient séropositives pour les virus Foamy simiens et trois d'entre eux avaient des séquences virales de virus Foamy simiens détectées en PCR dans l'ADN de leur sang périphérique. Cette étude pionnière suggérait donc que des contacts avec des singes lors de la chasse pouvaient jouer un rôle dans l'émergence de ces rétrovirus [27].

Par la suite, notre équipe a développé une vaste étude multidisciplinaire de façon, d'une part, à confirmer à une plus grande échelle cette transmission éventuelle des rétrovirus Foamy simiens des singes aux Hommes et, d'autre part, de mieux en comprendre l'histoire naturelle. Nous avons donc réalisé deux enquêtes différentes. La première a consisté en un travail rétrospectif portant sur près de 2 500 personnes adultes des populations Bantous mais aussi de différents groupes Pygmées vivant dans des villages ou des campements du Sud Cameroun, très proches de l'habitat de nombreux singes [28]. Plusieurs études avaient démontré auparavant que de nombreuses espèces de ces singes (gorilles, chimpanzés, mandrills, etc.) pouvaient être infectés par différents genres de rétrovirus, bien sûr des SIV et STLV, mais aussi très fréquemment par des virus Foamy [29, 30]. De façon importante, dans ce grand « groupe témoin » aucune de ces personnes n'avait relaté un contact sévère, de type morsure, avec un singe dans ses antécédents. La deuxième étude, beaucoup plus ciblée, qui a nécessité de nombreuses missions sur le terrain, a étudié spécifiquement un groupe de près de 300 personnes ayant été mordues par un singe principalement

lors des activités de chasse en forêt. Il s'agissait dans la grande majorité d'adultes et, en général, d'hommes. Pour ces deux populations, nous avons recherché des anticorps spécifiques par une méthode d'immunoblot. De plus, après extraction de l'ADN du sang périphérique, plusieurs PCR spécifiques de ces virus ont été réalisées.

Les principaux résultats ont été les suivants : alors qu'uniquement 6 personnes (0,2 %) étaient infectées dans le groupe « témoin » de population générale, près de 46 des personnes (15 %) du groupe « chasseurs mordus » étaient séropositives et PCR positives pour un virus Foamy. Les virus présents chez les chasseurs ont été séquencés et nous avons pu ainsi démontrer une concordance parfaite entre les souches virales présentes chez ces personnes et l'histoire de leurs morsures. En pratique, la majorité des personnes infectées avait été mordue de façon sévère surtout par des gorilles mais aussi par des chimpanzés. Une étude épidémiologique a ensuite bien montré que le principal facteur de risque, associé à la présence d'une infection par un virus simien foamy chez l'Homme, était une morsure sévère par un grand singe durant des activités de chasse [28, 31, 32]. De plus, la prévalence de l'infection par ces virus augmentait avec le degré de gravité de la morsure (Filippone C. 2015 [sous presse]). Enfin, il faut noter que la plupart des chasseurs infectés par ce virus étaient plutôt des hommes jeunes, âgés d'environ 30 ans, et avaient acquis leur infection durant les 20 dernières années. Il s'agit donc, dans cette région d'Afrique Centrale, d'un processus de transmission inter-espèces toujours très actif actuellement [28, 31].

Les différents travaux réalisés dans ce domaine, par des équipes principalement américaines mais aussi françaises (dont la nôtre), ont permis de diagnostiquer à ce jour une infection par ce virus Foamy simien chez plus d'une centaine de personnes [33]. Il est bien sûr impossible de connaître le nombre de personnes réellement infectées de par le monde, mais ce chiffre n'est probablement qu'une partie visible du pic de l'iceberg des infections humaines par ces virus. En effet, on considère que dans la seule sous-région d'Afrique Centrale, où la chasse et les contacts avec les singes sont fréquents, plusieurs milliers de personnes sont certainement infectés. Par ailleurs, en Asie, des études réalisées en Indonésie et au Bangladesh ont montré de nombreux cas d'infection par des virus simiens originaires de macaques chez les personnes en contact avec des singes ; qu'il s'agisse de propriétaires de singes, ou de personnes vivant dans des temples où les singes sont particulièrement nombreux [34-36]. En Asie du Sud-Est, les populations humaines et de macaques sont sympatriques depuis au moins 25 000 ans et le commensalisme humain/macaque est fréquent, en particulier dans les « *monkey temple* » de ces régions avec, chaque année, un très grand nombre de personnes (incluant de nombreux touristes) à risque pour des morsures de macaques. En effet, les Hommes, dans de nombreux pays d'Asie, sont en contacts fréquents avec des macaques rhésus principalement dans le contexte de leur vie quotidienne partageant, au même endroit, leur lieu commun d'habitation naturelle [36, 37]. De telles interactions fréquentes peuvent aboutir, bien sûr, à de possibles transmissions inter-espèces. La situation concernant le contact Homme/singe est très différent en Asie et en Afrique Centrale où le contact

avec de la viande de brousse, en particulier lors de la chasse des grands singes que sont les gorilles et chimpanzés, est un facteur de risque majeur de transmission de ces virus des singes aux Hommes. De plus, en Afrique Centrale, l'importance des contacts entre les chasseurs, mais aussi leurs femmes et les bouchers locaux, et les singes potentiellement infectés, s'est très probablement fortement accrue durant les dernières décennies. On considère que cela est dû à une augmentation importante de la chasse, qui résulte de la combinaison à la fois d'une demande urbaine accrue de viande de brousse, mais aussi d'un accès plus facile aux populations de singes, cela grâce en partie à la construction de routes par les compagnies minières et les exploitants forestiers, et enfin d'une accession plus facile aux armes à feu et le tout associée à une augmentation des populations vivant en forêt [5, 33]. L'obtention d'une cohorte de plus de 50 personnes infectées de façon chronique par ces virus nous a permis de mettre en place une vaste enquête pluridisciplinaire pour mieux comprendre les différents aspects de l'histoire naturelle de cette émergence de connaissance chez l'Homme. Les travaux en cours concernent la recherche d'une transmission intrafamiliale éventuelle à partir des cas index, la présence ou non de ces virus dans la salive des personnes infectées [38] comme cela est fréquemment retrouvé, nous l'avons vu, chez les singes infectés [16, 17] et, enfin, le tropisme *in vivo*, au niveau des cellules du sang périphérique, pour commencer à mieux comprendre la distribution de ces virus dans l'organisme des hommes infectés [39]. Enfin, de façon plus fondamentale, notre équipe ambitionne de mieux comprendre quels sont les facteurs de restriction de cette infection virale chez l'Homme : rôle de l'immunité innée (interféron, récepteur de type Toll, APOBEC) et adaptative (réponse immune, Cellules T cytotoxique et anticorps neutralisants).

Concernant la recherche d'une maladie ou d'une anomalie biologique associée à cette infection rétrovirale, des travaux sont en cours. Les biais introduits par les premières études, incluant des personnes avant tout saines lors des enquêtes épidémiologiques, ont limité grandement la possibilité de mettre en évidence une maladie associée. Rechercher une infection par des virus Foamy simiens, dans des populations de patients, est donc une autre optique à envisager. Rappelons aussi que, dans une autre infection à rétrovirus humain d'origine zoonotique comme l'HTLV-1, le nombre de malades est relativement faible par rapport aux nombres de porteurs asymptomatiques [40]. La mise en évidence éventuelle d'une maladie nécessitera probablement un suivi à long terme d'un grand nombre de personnes infectées.

Quel sera le futur de l'infection par les rétrovirus foamy simiens chez l'Homme ? Il est bien sûr très difficile de répondre à cette question car toute prévision dans le domaine de l'émergence virale est hasardeuse, voire impossible. Rappelons cependant qu'en Afrique Centrale, les contacts entre les Hommes et les singes infectés par différents rétrovirus (SIV, STLV, SFV) sont fréquents et probablement plus nombreux qu'autrefois. Enfin, du fait de la diffusion ces 30 dernières années de la pandémie du VIH en Afrique Centrale, l'infection par certains de ces rétrovirus simiens, chez une personne déjà infectée par le VIH, peut modifier éventuellement la pathogénicité et ainsi la transmission de ces rétrovirus [41]. Des efforts pour réduire

ces risques potentiels de transmission virales inter-espèces sont donc nécessaires. Il s'agit d'une tâche délicate, qui doit passer par des campagnes d'éducation sanitaire qui doivent absolument tenir compte du fait que, dans ces régions, les interactions avec les singes, principalement lors des activités de chasse, font partie intégrante de la culture et des traditions et, que la viande de brousse représente aussi un apport économique non négligeable pour ces populations vivant souvent dans des conditions très difficiles. Ces actions de prévention doivent donc être mises en place, tout en développant et en proposant des moyens alternatifs de subsistance par rapport à la chasse.

REMERCIEMENTS

Je remercie Olivier Cassar pour une relecture critique de cet article et son aide pour la réalisation de la figure 1. Ces travaux ont reçus le soutien de l'Institut Pasteur, de l'Association Virus Cancer Prévention (Pr Guy de Thé) et du LabEx IBEID.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WOLFE N.D., DUNAVAN C.P., DIAMOND J. — Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 2007, 447, 279-83.
- [2] FLANAGAN M.L., PARRISH C.R., COBEY S. — Anticipating the species jump: surveillance for emerging viral threats. *Zoonoses and public health*, 2012, 59, 155-63.
- [3] KEESING F., BELDEN L.K., DASZAK P. — Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 2010, 468, 647-52.
- [4] MORSE S.S., MAZET J.A., WOOLHOUSE M. — Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, 2012, 380, 1956-65.
- [5] LOCATELLI S., PEETERS M. — Cross-species transmission of simian retroviruses, how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *Aids*, 2012, 26, 659-73.
- [6] HAHN B.H., SHAW G.M., DE COCK K.M., SHARP P.M. — AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, 2000, 287, 607-14.
- [7] GESSAIN A., MAHIEUX R. — Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2000, 93, 163-71.
- [8] LEROY E.M., EPELBOIN A., MONDONGE V. — Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector borne and zoonotic diseases*, 2009, 9, 723-8.
- [9] PIGOTT D.M., GOLDING N., MYLNE A. — Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *eLife*, 2014, 3, e04395.
- [10] ENDERS J.F., PEEBLES T.C. — Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 277-86.
- [11] MURRAY S.M., LINIAL M.L. — Foamy virus infection in primates. *J. Med. Primatol.*, 2006, 35, 225-35.

- [12] SAIB A. — Non-primate foamy viruses. *Current topics in microbiology and immunology*, 2003, 277, 197-211.
- [13] LIU W., WOROBEY M., LI Y. — Molecular ecology and natural history of simian foamy virus infection in wild-living chimpanzees. *PLoS Pathog*, 2008, 4, e1000097.
- [14] CALATTINI S., WANERT F., THIERRY B. — Modes of transmission and genetic diversity of foamy viruses in a *Macaca tonkeana* colony. *Retrovirology*, 2006, 3, 23.
- [15] MOUINGA-ONDEME A., BETSEM E., CARON M. — Two distinct variants of simian foamy virus in naturally infected mandrills (*Mandrillus sphinx*) and cross-species transmission to humans. *Retrovirology*, 2010, 7, 105.
- [16] MURRAY S.M., PICKER L.J., AXTHELM M.K. — Replication in a superficial epithelial cell niche explains the lack of pathogenicity of primate foamy virus infections. *J. Virol.*, 2008, 82, 5981-5.
- [17] FALCONE V., LEUPOLD J., CLOTTEN J. — Sites of simian foamy virus persistence in naturally infected African green monkeys, latent provirus is ubiquitous, whereas viral replication is restricted to the oral mucosa. *Virology*, 1999, 257, 7-14.
- [18] ACHONG B.G., MANSELL P.W., EPSTEIN M.A. — A new human virus in cultures from a nasopharyngeal carcinoma. *J. Pathol.*, 1971, 103, P18.
- [19] PEETERS M., DELAPORTE E. — Simian retroviruses in African apes. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, 18, 514-20.
- [20] MEIERING C.D., LINIAL M.L. — Historical perspective of foamy virus epidemiology and infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, 14, 165-76.
- [21] SCHWEIZER M., TUREK R., HAHN H. — Markers of foamy virus infections in monkeys, apes, and accidentally infected humans: appropriate testing fails to confirm suspected foamy virus prevalence in humans. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1995, 11, 161-70.
- [22] SCHWEIZER M., FALCONE V., GANGE J. — Simian foamy virus isolated from an accidentally infected human individual. *J. Virol.*, 1997, 71, 4821-4.
- [23] HENEINE W., SWITZER W.M., SANDSTROM P. — Identification of a human population infected with simian foamy viruses. *Nat. Med.*, 1998, 4, 403-7.
- [24] BROOKS J.I., RUD E.W., PILON R.G. — Cross-species retroviral transmission from macaques to human beings. *Lancet*, 2002, 360, 387-8.
- [25] SWITZER W.M., BHULLAR V., SHANMUGAM V. — Frequent simian foamy virus infection in persons occupationally exposed to nonhuman primates. *J. Virol.*, 2004, 78, 2780-9.
- [26] HUANG F., WANG H., JING S., ZENG W. — Simian foamy virus prevalence in *Macaca mulatta* and zookeepers. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2012, 28, 591-3.
- [27] WOLFE N.D., SWITZER W.M., CARR J.K. — Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. *Lancet*, 2004, 363, 932-7.
- [28] BETSEM E., RUA R., TORTEVOYE P. — Frequent and recent human acquisition of simian foamy viruses through apes' bites in central Africa. *PLoS Pathog.*, 2011, 7, e1002306.
- [29] CALATTINI S., NERRIENET E., MAUCLERE P. — Natural simian foamy virus infection in wild-caught gorillas, mandrills and drills from Cameroon and Gabon. *J. Gen. Virol.*, 2004, 85, 3313-7.
- [30] CALATTINI S., NERRIENET E., MAUCLERE P. — Detection and molecular characterization of foamy viruses in Central African chimpanzees of the Pan troglodytes troglodytes and Pan troglodytes vellerosus subspecies. *J. Med. Primatol.*, 2006, 35, 59-66.
- [31] MOUINGA-ONDEME A., CARON M., NKOGHE D. — Cross-species transmission of simian foamy virus to humans in rural Gabon, Central Africa. *J. Virol.*, 2012, 86, 1255-60.
- [32] CALATTINI S., BETSEM E.B., FROMENT A. — Simian foamy virus transmission from apes to humans, rural Cameroon. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, 13, 1314-20.

- [33] GESSAIN A., RUA R., BETSEM E. — HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. *Virology*, 2013, 435, 187-99.
- [34] JONES-ENGEL L., ENGEL G.A., SCHILLACI M.A. — Primate-to-human retroviral transmission in Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, 11, 1028-35.
- [35] JONES-ENGEL L., MAY C.C., ENGEL G.A. — Diverse contexts of zoonotic transmission of simian foamy viruses in Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, 14, 1200-8.
- [36] ENGEL G.A., SMALL C.T., SOLIVEN K. — Zoonotic simian foamy virus in Bangladesh reflects diverse patterns of transmission and co-infection. *Emerging Microbes and Infections*, 2013, 2.
- [37] JONES-ENGEL L., ENGEL G.A., HEIDRICH J. — Temple monkeys and health implications of commensalism, Kathmandu, Nepal. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12, 900-6.
- [38] RUA R., BETSEM E., GESSAIN A. — Viral latency in blood and saliva of simian foamy virus-infected humans. *PLoS One*, 2013, 8, e77072.
- [39] RUA R., BETSEM E., MONTANGE T., *et al.* — In vivo cellular tropism of gorilla simian foamy virus in blood of infected humans. *J. Virol.*, 2014, 88, 13429-35.
- [40] GESSAIN A., CASSAR O. — Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.*, 2012, 3, 388.
- [41] SWITZER W.M., GARCIA A.D., YANG C. — Coinfection with HIV-1 and simian foamy virus in West Central Africans. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197, 1389-93.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Les virus du Sida sont habituellement transmis des singes aux hommes par morsures ou griffures. Une transmission par la voie digestive à partir de la viande de singe mal cuite est-il possible ? Comment expliquez-vous l'explosion épidémique du VIH dans les années 80 ?

On considère actuellement que l'émergence initiale du VIH à la suite de quelques transmissions inter-espèces s'est effectuée dans les années 1900/1920 dans le Sud du Cameroun à partir de virus de chimpanzés (SIV) qui sont passés chez l'homme. L'hypothèse du chasseur blessé avec un contact sanguin entre un chimpanzé infecté par un SIV et un homme est la plus plausible. Par la suite, plusieurs travaux suggèrent que le virus a ensuite circulé grâce à des hommes infectés le long du système fluvial de la rivière Sangha, par des bateaux et ferries jusqu'à Kinshasa. Les connections fluviales entre le Sud Cameroun et Kinshasa étaient fréquentes au début du siècle dernier, principalement liées à l'exploitation du caoutchouc et de l'ivoire. Un article récent publié dans Science, en 2014 (Faria NR *et al.*), suggère qu'ensuite, la diffusion à partir de Kinshasa dans différentes régions du Sud et de l'Ouest du Zaïre ait pu avoir lieu (dans les années 1930-1960) par les migrations de populations, en particulier d'ouvriers pour travailler dans les mines, qui utilisaient alors les chemins de fer. Ensuite, l'expansion du VIH serait liée à la diffusion virale surtout dans les groupes à risque que sont les prostitués et les personnes utilisant des seringues contaminés à partir des années 1960.

M. André-Laurent PARODI

Dans votre introduction vous avez fait une brève allusion au choix du terme « zoonose », qui serait discutable. Faisiez-vous allusion au terme original d' « anthroozoonose » proposé par Rudolf Virchow à la fin du XIX^e siècle pour désigner des maladies infectieuses communes à l'homme et à certaines espèces animales ?

Les zoonoses ont surtout été considérées à l'origine comme des maladies liées à des agents infectieux touchant surtout les animaux. On tend actuellement à utiliser ce terme pour les infections transmissibles des animaux vertébrés à l'homme et inversement.

M. Jacques MILLIEZ

Quelle sera l'influence du changement climatique sur les diffusions des maladies émergentes ?

La prédiction est très difficile dans ce domaine mais il semble probable que les changements climatiques provoqueront des modifications d'une part de la répartition géographique de nombreux vecteurs, (en particulier des moustiques), mais aussi au niveau des réservoirs de nombreux agents infectieux (en particulier des virus).

M. Jacques BATTIN

A-t-on une explication du passage du virus « dormant » chez les singes à un agent très pathogène chez l'homme ? Modification du génome viral par mutation ou autres facteurs dépendant de l'hôte ?

Il est difficile de répondre précisément à cette question malgré les nombreux travaux réalisés sur ce sujet. Parmi plusieurs facteurs, on souligne actuellement le rôle majeur des facteurs de restriction dont les effets sont contrecarrés par des protéines spécifiques virales. Cela a bien été démontré dans le cadre du VIH-1 avec en particulier la protéine vif et le facteur APOBEC3G.

COMMUNICATION

La puce à ADN de reséquençage : un outil rapide pour mieux identifier et comprendre une émergence virale et bactérienne

MOTS-CLÉS : SÉQUENCE NUCLÉOTIDIQUE. SONDAS ADN. MALADIES TRANSMISSIBLES ÉMER-
GENTES

Resequencing microarrays: a rapid tool for better identification and understanding of viral and bacterial emergence

KEY-WORDS (Index medicus): BASE SEQUENCE. COMMUNICABLE DISEASES, EMERGING.
DNA PROBES

Nicolas BERTHET *

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

RÉSUMÉ

L'introduction de la technologie des puces à ADN dans le monde de la microbiologie a transformé la détection et la caractérisation des agents pathogènes. Plusieurs plateformes de puces à ADN existent et peuvent être classées en différentes familles en fonction de leurs caractéristiques et applications. Les puces à ADN de reséquençage ont montré de nombreux avantages par rapport aux autres technologies dans la détection et la caractérisation des pathogènes.

SUMMARY

The introduction of microarray technologies in microbiology has transformed the detection and characterization of microbial pathogens. Microarray-based platforms can be classified into different families according to their characteristics and applications. Resequencing

* Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), Département Zoonose et Maladies Émergentes, BP 769 — Franceville, Gabon. CNRS, UMR 3569, 25 rue du docteur Roux — 75724 Paris Cedex ; e-mail : nicolas.berthet@ird.fr

Tirés-à-part : Docteur Nicolas BERTHET, même adresse

Article reçu le 15 novembre 2013

microarrays have several advantages over other technologies for pathogen detection and characterization.

ABRÉVIATION

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne / *Polymerase Chain Reaction*
ADNc : ADN complémentaire / *complementary DNA*
ADN : Acide Désoxyribonucléique / *Deoxyribonucleic acid*
ARN : Acide Ribonucléique / *Ribonucleic acid*
BLAST : *Basic Local Alignment Search Tool*
pdm : pandémie / *pandemic*
RA : Amplification aléatoire / *Random amplification*
QS : Score de Qualité / *Quality score*
VGA : Virus grippaux de type A

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, les infections émergentes et réurgentes représentent un intérêt majeur aussi bien pour la communauté scientifique et les autorités de santé que pour le grand public. Ces maladies infectieuses ont toujours été une menace pour la population humaine. L'émergence et la résurgence des agents pathogènes et des infections associées résultent d'une interaction complexe entre l'agent infectieux, l'hôte et l'environnement. Ces agents possèdent d'importantes capacités d'adaptation leur permettant (i) de franchir les barrières d'espèces, (ii) d'étendre leur zone de répartition géographique et de coloniser des régions où ils étaient initialement absents et enfin (iii) d'être à l'origine de nouvelles pathologies humaines dans des contextes particuliers tels que l'immunosuppression, qu'elle soit liée à la transplantation d'organes ou à la chimiothérapie, l'immunodéficience acquise ou la sénescence du système immunitaire [1-3]. La détection de ces pathogènes, connus ou non, ainsi que leurs caractérisations génétiques sont devenues incontournables tant en microbiologie clinique qu'en santé publique.

La grande variabilité et diversité des agents pathogènes représentent une difficulté pour leur détection et leur identification empêchant ainsi certaines approches génériques. La nature polyphylétique des virus, qui se caractérise par l'absence d'un ancêtre commun, rend délicate l'identification de nouveaux agents ou variants viraux émergents. Les outils actuels de détection ciblent le plus souvent une, voire au mieux, plusieurs espèces ou variants. Bien que les outils sérologiques et la culture des pathogènes restent des méthodes de base pour le diagnostic, les méthodes s'appuyant sur la biologie moléculaire apportent de nombreux avantages en termes de rapidité, de spécificité, de coût et de capacité à détecter et caractériser un large éventail de pathogènes. Ces méthodes sont de plus en plus utilisées en microbiologie clinique, notamment l'utilisation des puces à ADN qui permettent de détecter en

parallèle une multitude de pathogènes. Cette puissance de détection repousse les limites engendrées par cette grande variabilité génétique. La technologie des puces à ADN a été utilisée dès le départ dans de nombreux domaines allant de la génomique humaine à l'expression des gènes et à la microbiologie. De façon minoritaire, les puces à ADN ont également été utilisées pour (i) la détection et l'identification de pathogènes bactériens et viraux, (ii) le typage et la mise en évidence de nouveaux variants, et (iii) la découverte de nouveaux gènes impliqués dans la résistance ou la pathogénicité.

Cette revue s'intéressera à la technologie des puces à ADN de reséquençage et à ses applications comme un outil potentiel pour mieux comprendre une émergence bactérienne et/ou virale. Les principaux objectifs seront de présenter (i) le principe général d'une puce à ADN de reséquençage, (ii) un bref aperçu non exhaustif des autres technologies existantes et (iii) quelques applications de cette technologie.

PRINCIPE D'UNE PUCE À ADN DE RESÉQUENCAGE

Principe général

Le principe général d'une puce à ADN repose sur une hybridation par complémentarité des bases (A-T et G-C) entre l'ADN d'un échantillon biologique et un ensemble de sondes immobilisées et organisées sur un support solide. Les fragments nucléiques déposés sur le support solide sont appelés « sondes » tandis que les acides nucléiques marqués présents dans l'échantillon sont les « cibles ». La réaction d'hybridation moléculaire est spécifique et permet de détecter et d'identifier la ou les séquence(s) présentes dans l'échantillon. Ces réactions d'hybridation sont réalisées en phase solide, ce qui permet de travailler simultanément avec un nombre considérable de cibles, dont les positions sur le support sont parfaitement connues. Les différentes étapes de lavage de la puce permettent l'élimination des cibles non hybridées ou hybridées de façon non spécifique. L'analyse de la surface de la puce permet de localiser les hybridations spécifiques entre la cible et sa sonde correspondante, grâce à l'émission d'un signal de fluorescence ou de radioactivité selon la technique de marquage utilisée. Depuis l'avènement de la première puce à ADN sur membrane de cellulose, il apparaît qu'une très large diversité de technologies est dorénavant disponible pour la détection et la caractérisation de pathogènes. Les puces à ADN peuvent être classées en différentes familles, en fonction du type de support (solide ou liquide), de la densité et de la taille des sondes, de la méthode de révélation de l'hybridation, des coûts relatifs et des applications potentielles [4].

La technologie des puces à ADN de reséquençage se base sur une synthèse des sondes directement sur le support. La synthèse des sondes par photolithographie utilise des masques successifs ainsi qu'une illumination ultra-violette (UV) contrôlée à la surface du support solide composé d'une plaque fine et lisse de silice (Fig. 1) [5-7]. Le premier nucléotide est donc fixé de façon covalente au groupement

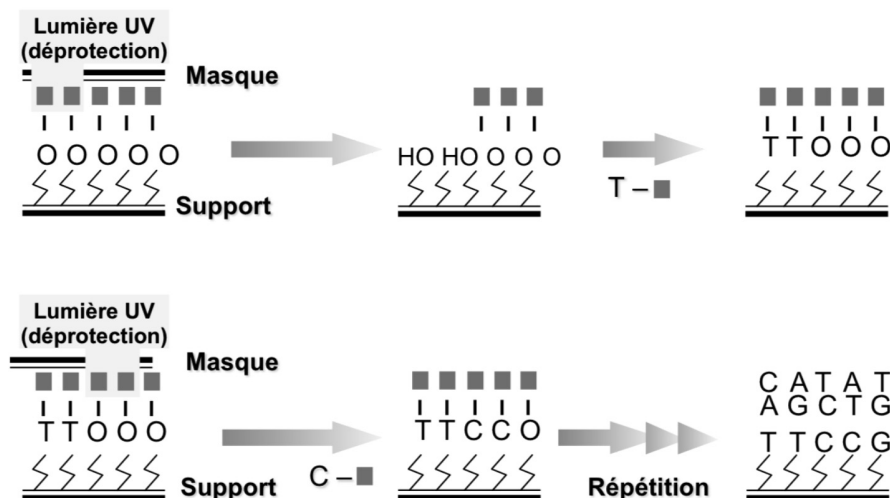


FIG. 1. — Description de la synthèse des sondes *in situ* par photolithographie. Cette synthèse se base sur un ensemble de cycles de déprotection contrôlée à la surface du support solide grâce à l'utilisation de masques physiques et l'addition de nucléotides à ces positions. À chaque étape, des nucléotides sont incorporés jusqu'à obtenir la synthèse complète des sondes désirées. Le masque est une surface plane composée d'une multitude de trous. L'association de plusieurs masques entre eux permettra de laisser passer l'illumination UV uniquement aux positions désirées pour l'ajout du nucléotide.

hydroxyle. Des cycles alternant la déprotection spécifique et l'addition de nucléotides sont répétés afin de synthétiser les sondes désirées [8-10]. La plaque de silice est découpée en petits dés et chaque élément est incorporé dans une cartouche de plastique. L'utilisation de sondes courtes spécifiques, présentes à haute densité (> 1 million) offre une résolution au nucléotide près et donc la détection simultanée d'un grand nombre de variations ponctuelles, ainsi que le « reséquençage » de gènes d'intérêt. Celui-ci est réalisé par hybridation de la cible sur des sondes de 25 nucléotides synthétisées à partir d'une séquence de référence. La première sonde couvre la région 1 à 25 de la séquence de référence. La seconde sonde la région 2 à 26 et ainsi de suite pour les sondes suivantes jusqu'à la fin de la séquence de référence avec un décalage d'une base à chaque fois. Afin de détecter d'éventuelles mutations de l'échantillon par rapport à la séquence de référence, chaque sonde ainsi dessinée verra sa base centrale (position 13) déclinée selon les 4 nucléotides possibles : A, T, C et G. Une sonde sur les 4 s'hybridera parfaitement avec la cible (*match*) tandis que les trois autres présenteront une différence de séquence (*mismatch*) en position centrale. Ainsi, la mesure des intensités de fluorescence pour chaque sonde au niveau des quatre nucléotides centraux permet de déterminer la base dont l'intensité est la plus forte à une position déterminée donc, par complémentarité, la base présente dans l'échantillon. La succession des lectures permet de déduire la séquence finale de l'agent présent dans l'échantillon (Fig. 2).

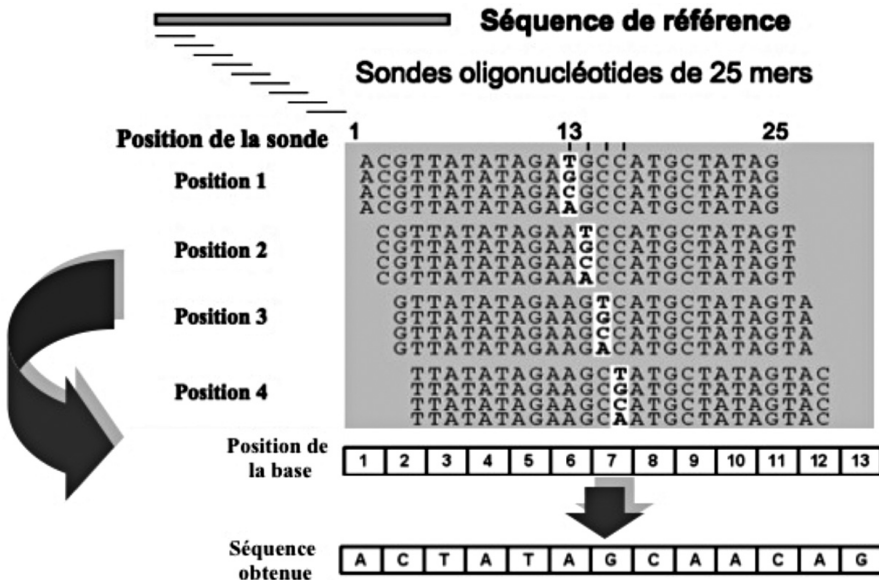


Fig. 2. — Principe d'une puce à ADN de reséquençage. Des sondes de 25 nucléotides sont dessinées afin de couvrir la totalité d'une séquence de référence. Toutes les sondes couvrent une région de 25 nucléotides avec un décalage d'une base à chaque fois et ce jusqu'à la fin de la séquence. Chaque sonde ainsi dessinée verra sa base en position centrale décliner selon les 4 nucléotides possibles : A, T, C et G et une seule sonde sur les 4 s'hybridera parfaitement avec la cible en position centrale. La mesure des intensités de fluorescence obtenues pour chaque sonde permet de déterminer par complémentarité la base présente dans l'échantillon.

Les puces à ADN s'intègrent dans un processus global qui commence par une extraction des acides nucléiques puis leur conversion éventuelle en ADNc (pour les cibles à ARN) suivi de leur amplification (Fig. 3). Cette amplification non spécifique se base sur une polymérase isolée du phage ϕ 29. Cette enzyme est parfaitement adaptée pour des génomes à ADN linéaire de grande taille ou circulaire. Cependant, elle n'est cependant pas directement applicable pour l'amplification des ARN, même après l'étape de rétrotranscription, compte tenu de la taille réduite des ADNc obtenus. Pour pallier à cette limitation et obtenir une matrice plus longue, une étape de ligation aléatoire des fragments d'ADNc simples brins issus de la rétrotranscription des ARN a été ajoutée. Le rendement d'amplification de la polymérase ϕ 29 (10^6 à 10^9 copies d'ADNc à partir de 15 copies d'ARN) est très largement supérieur à celui d'une amplification aléatoire par PCR, comme la RA (pour *Random amplification*) [11]. Après sa rétrotranscription et ligation l'ARN viral peut être co-amplifié avec d'autres ADN présents dans le milieu pouvant provenir d'autres agents pathogènes tel que de l'ADN bactérien [11]. Ces deux étapes se déroulent de façon non spécifique avec l'utilisation d'amorces universelles afin d'obtenir une composition de l'amplicon la plus proche possible de celle de l'échantillon original.

Cependant, cette approche d'amplification est particulièrement efficace depuis des matrices acellulaires telles que le sérum par rapport à des matrices tissulaire où la proportion en acides nucléiques de l'hôte est beaucoup plus importante. Puis l'ADN amplifié est fragmenté puis marqué à la biotine en position terminale. Ces fragments d'ADN simple brin sont hybridés sur les puces à ADN et plusieurs lavages sont réalisés afin d'éliminer les hybridations non spécifiques. Les réactions d'hybridations positives sont révélées ainsi que la visualisation par scan de la puce est obtenue. L'analyse des données permet d'identifier le ou les pathogènes présents dans l'échantillon (Fig. 3).

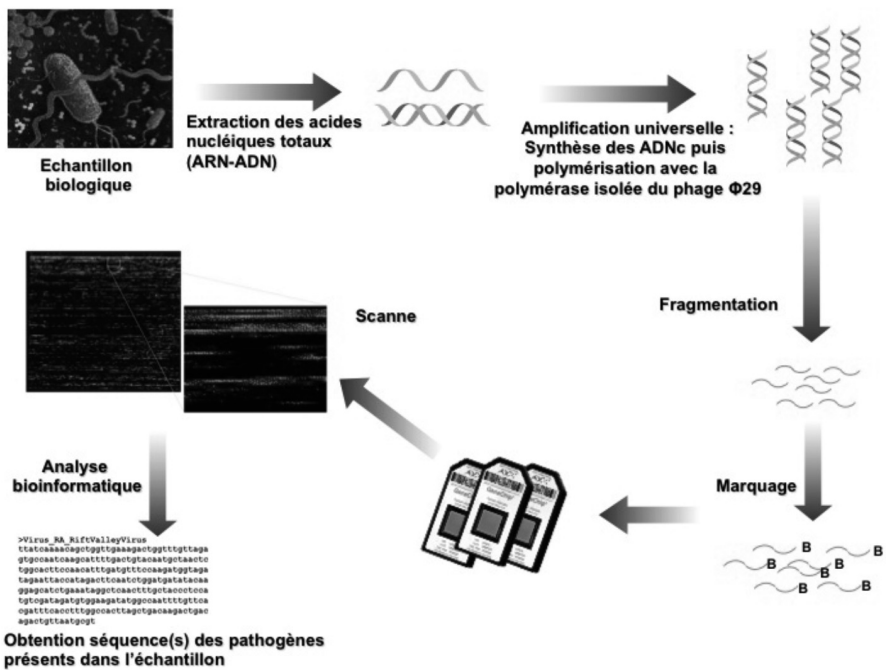


FIG. 3. — Approche globale de l'identification d'un pathogène à partir d'un échantillon biologique par hybridation sur une puce à ADN de reséquençage. L'identification d'un agent microbiologique par les puces à ADN commence par l'extraction de tous les acides nucléiques à partir d'un échantillon biologique où ils sont amplifiés de façon universelle et non spécifique puis fragmentés de façon enzymatique. Ceux-ci sont marqués à la biotine en position terminale, hybridés sur les puces à ADN qui sont lavées. Les réactions d'hybridations positives sont révélées par scan. L'analyse des données ainsi obtenues permet d'identifier le ou les pathogènes présents dans l'échantillon.

PRINCIPE D'ANALYSE DES DONNÉES DE RESÉQUENÇAGE

L'analyse des données générées par les puces à ADN de reséquençage ou de la détection de la variation est une étape clé de la maîtrise de cette technologie. Au fur et à mesure de l'utilisation et des applications dans divers domaines, de nombreuses améliorations ont été apportées au processus analytique principalement au niveau de la détermination de l'exactitude dans les variations détectées par une approche statistique nommée ABACUS (*Adaptative Background genotype Calling Scheme*). Cette méthode assigne à chaque base un score de qualité (QS pour *Quality Score*) [12]. Si la valeur du QS est au-dessus du seuil défini, la base est validée. Dans le cas contraire, la base est indéterminée et un N est assigné à cette position. Afin de gérer les quantités importantes de données générées par ces études des méthodes d'analyse automatique ont été développées. Elles permettent non seulement de réduire le temps de calcul, de standardiser les identifications, mais aussi d'améliorer l'analyse des faux positifs dans les zones à fort taux de mutations ce qui peut notamment affecter la qualité des études portant sur l'évolution des pathogènes. En effet, un algorithme spécifique a permis d'améliorer l'analyse des bases ambiguës, en particulier dans les zones à fort taux de mutations ou ayant un rôle dans la virulence, la résistance aux antiviraux ou l'échappement vaccinal. Celui-ci s'est révélé être efficace pour la surveillance des virus grippaux en améliorant nettement la valeur du taux d'appel global avec un haut niveau d'exactitude [13]. Afin de détecter un mélange de plusieurs pathogènes spécifiques, il est important d'améliorer la reconnaissance de chaque séquence nucléotidique obtenue. Une première approche consiste à rechercher une homologie entre la ou les séquence(s) obtenue(s) et celles présentes dans les banques telles que GenBank, soit par des alignements deux à deux ou multiples, soit en utilisant BLAST [14]. En fonction de la taille de la séquence obtenue et du nombre de bases indéterminées, une assignation taxonomique peut ainsi être attribuée. Cependant, la détection de pathogènes fortement variables peut conduire à obtenir des séquences plus courtes. Ces dernières années, de nombreux algorithmes ont été développés pour permettre d'identifier correctement une liste de pathogènes définie mais aussi de réaliser un filtrage des séquences obtenues, ce qui a permis d'utiliser les séquences partielles, en nombre plus important, après déplétion des zones comprenant des bases indéterminées [15-16]. L'ensemble de ces séquences filtrées peut être utilisé pour construire une séquence consensus qui permet d'améliorer la longueur et l'exactitude de la séquence d'un virus qui n'aurait pas été déposée sur la puce [16]. Ces algorithmes fonctionnent aussi bien pour l'identification de séquences virales que pour le typage de plusieurs souches bactériennes de références de *Clostridium botulinum* [17]. En effet, parmi toutes les séquences retenues après filtrage, la quasi-totalité des séquences où un résultat de BLAST a pu être obtenu ont permis une assignation taxonomique cohérente de la souche, ou du moins jusqu'au niveau du toxinotype. De plus, l'analyse détaillée de toutes les séquences non retenues a indiqué qu'aucune séquence informative n'avait été exclue par cette approche de filtrage [17].

APPLICATIONS POUR MIEUX COMPRENDRE UNE ÉMERGENCE MICROBIENNE

Historiquement, la première puce à ADN de reséquençage produite spécifiquement pour la détection d'un agent viral fut développée par Kozal et *al.* et utilisée pour la recherche de mutations de résistance de souches de VIH-1 (Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1) aux antirétroviraux [18]. Cependant, l'évolution très rapide du génome du VIH ne rendit pas cette approche concluante sur le long terme, malgré des résultats prometteurs. L'identification de plusieurs espèces de *Mycobacterium* ainsi que la détection de la résistance à la rifampicine ont pu être réalisées en se basant également sur la détection de variations ponctuelles spécifiques [19-20]. D'autres puces furent également mise au point aussi bien pour le séquençage d'une région d'environ de 29kb du génome de *Bacillus anthracis* que pour la caractérisation de *Neisseria meningitidis* en se basant sur le reséquençage de plusieurs régions variables du génome du pathogène [21-22]. En parallèle, deux principales plateformes de puce à ADN de reséquençage, RPM et PathogenID ont été développées ces dernières années pour l'identification et la caractérisation moléculaire de plusieurs pathogènes, bactériens et viraux, impliqués dans différentes types de pathologies. Elles diffèrent par la taille du « spot » d'où un nombre de bases lues différentes, ainsi que par la stratégie de sélection des sondes. Dans le cadre de cette revue, trois exemples d'applications de cette technologie seront présentés. Ces résultats se basent sur l'utilisation de la deuxième version d'une puce à ADN développée pour la détection d'agents viraux et bactériens. Très récemment, une troisième génération a été conçue pour l'identification et la caractérisation d'un grand nombre d'agents viraux d'importance aussi bien médicales que vétérinaires. Ces travaux illustreront l'apport que cet outil peut fournir dans la compréhension d'une émergence bactérienne ou virale.

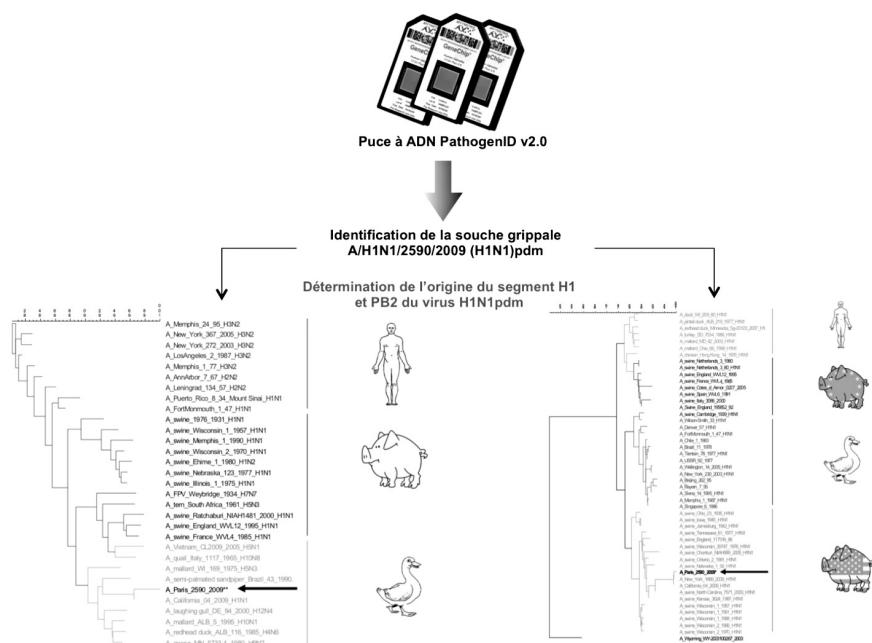
Une émergence virale, le virus influenza A(H1N1)pdm comme paradigme

Dans ce premier travail, nous avons montré comment cet outil technologique pouvait donner accès rapidement au diagnostic d'un virus émergent pour un laboratoire focalisé sur ces problèmes de santé publique. Les virus grippaux de type A (VGA) ont été utilisés comme paradigme. La classe des Oiseaux constitue la clé de voûte de l'écologie des VGA car elle abrite tous les VGA formés de la combinaison d'un type moléculaire d'hémagglutinine (H) parmi les 16 possibles, et d'un type moléculaire de neuraminidase (N) parmi les 9 possibles. De plus, les VGA dont le génome est constitué de 8 segments d'ARN simple brin, qui dérivent tous de virus aviaires, circulent chez de nombreuses espèces animales (cheval, porc) et chez l'homme. Cet outil permet le reséquençage simultané de plusieurs portions des différents segments du génome des VGA. En effet, 5 séquences du complexe de polymérisation (PB2) et une du gène de la matrice (M) ont été déposées sur le support et correspondent à un variant donné représentatif d'un groupe bien défini.

En revanche, les séquences sélectionnées pour le séquençage des gènes de l'hémagglutinine (H) et de la neuraminidase (N) sont représentatives des principaux groupes de H (H1, H2, H3, H5, H7 et H9) et de N (N1, N2 et N3) et correspondent à un consensus couvrant une longue période de temps et une large variété de réservoirs. Cette stratégie a permis de détecter et d'identifier des souches de référence de VGA de H3N2 humaines ancienne (1975) ou récente (2003), ainsi que des souches porcines et équines [23]. Les données des deux segments PB2 et M sont compatibles avec l'hypothèse du réassortiment entre les souches équines H7N7 et aviaires H3N8 survenu à la transition des années 1950 et 1960. Après les différentes étapes de validation de cette puce, celle-ci a rendu possible l'identification complexe de plusieurs VGA isolés à partir de prélèvements cloacaux venant de canards sauvages. Cette approche décrit très rapidement le génotype des VGA. De plus, elle doit permettre de confirmer ou d'infirmer la présence d'un VGA H5N1. En effet, l'analyse des séquences obtenues avec différents virus H1N1 pandémiques et saisonniers provenant aussi bien de cas humains que d'un surnageant de culture ont permis de déterminer : 1) la période de circulation de ces virus (2008-2009) et 2) l'origine des différents segments du virus H1N1 pandémique. Ces résultats indiquaient une origine aviaire du gène PB2 et une origine porcine pour les gènes H1 et N1, appartenant aux lignages nord-américain et eurasiens, respectivement. Ces origines géographiques et des hôtes réservoirs pour ces segments H1, N1 et PB2 ont été déterminées sur la base des analyses phylogénétiques (Fig. 4) [24].

Investigation virologique de lésions maculo-papulaires

Depuis que l'éradication de la variole a été réalisée en 1977, la principale orthopoxvirose est causée par le virus de la variole du singe (Monkeypox virus) qui appartient à la famille des *Poxviridae*, sous-famille des *Chordopoxvirinae*, genre *Orthopoxvirus* (OPXV). Nous avons tout d'abord montré la possibilité de détection et de différenciation du MonkeyPox par rapport à la variole, par la détection de 3 mutations spécifiques du virus MonkeyPox directement à partir d'un prélèvement cutané d'une microépidémie au Soudan en 2005 [25]. De plus, la mise en évidence de la présence de séquences de bactéries avait permis dans la même expérience de confirmer l'origine humaine du prélèvement avec la détection de séquence d'ADN mitochondrial humain ainsi que la présence d'un *Staphylococcus aureus* multirésistant sur-infectant probablement la croûte cutanée de l'enfant analysé. Plus récemment en juin 2010, deux enfants Pygmées vivant à la bordure d'une forêt profonde en République Centrafricaine avaient présenté des éruptions cutanées associées à des pustules et des croûtes cutanées après avoir mangé un rongeur sauvage. Cette deuxième génération de cette puce à ADN a été appliquée dans l'investigation de cette microépidémie due au virus MonkeyPox. Les séquences obtenues du gène de l'hémagglutinine et de l'ADN polymérase-ADN dépendante ont permis de confirmer l'identification du virus suspecté et de déterminer également son génotype appartenant au clade Zaire [26].



*Séquence générée par notre puce à ADN de reséquençage.

FIG. 4. — Identification du virus de la grippe A(H1N1)pdm avec la puce à ADN de reséquençage PathogenID v2. Après une mise en culture du virus de la grippe A(H1N1) pandémique à partir d'un cas humain, les acides nucléiques totaux ont été extraits, amplifiés puis hybridés sur cette puce à ADN. Les séquences ainsi générées après analyse pour les fragments des gènes PB2 et de H1 ont été analysées dans deux arbres phylogénétiques basés sur la méthode de *Neighbor-Joining* avec les séquences disponibles dans GenBank. L'analyse des séquences a permis de déterminer une origine aviaire du gène PB2 et une origine porcine appartenant au lignage nord-américain pour le gène H1 [24].

Identification et typage moléculaire des Clostridia productrices de neurotoxines

Le botulisme est une maladie grave causée par une toxine neuroparalytique botulique qui se caractérise par une paralysie flasque aigüe descendante. Ces toxines connues comme parmi les plus puissantes sont produites par la bactérie *Clostridium botulinum* et qui peuvent être subdivisées en sept toxinotypes qui se basent sur leurs propriétés antigéniques. La diversité génétique rencontrée au niveau des différents gènes composant les clusters nécessite le développement d'outils de techniques moléculaires pour la détection et le typage simultanés des différents toxinotypes de *C. botulinum*. L'association de méthodes d'amplifications universelles couplées à des technologies de séquençage ciblant simultanément plusieurs marqueurs moléculaires pourrait permettre de dépasser certaines limitations observées. Cette puce à ADN de reséquençage PathogenID possède de nombreux gènes ciblant aussi bien les gènes de ménage pour la détection et la caractérisation des espèces de bactéries

du genre *Clostridium* que des séquences ciblant les gènes codant le complexe de la neurotoxine botulique des toxinotypes A à G. De plus, des séquences supplémentaires ont été déposées sur la puce pour la détection et la caractérisation d'autres toxines spécifiques, produites par d'autres espèces de *Clostridium*. La capacité de cette puce à détecter les souches et sous-types de *C. botulinum* produisant des neurotoxines a été évaluée en utilisant de l'ADN génomique extrait à partir de onze souches caractérisées et représentatives des principaux toxinotypes et sous-types [17]. Afin de démontrer la capacité de l'approche de reséquencage à détecter les séquences cibles de *C. botulinum* dans le contexte d'une flambée de cas d'origine alimentaire, des extraits d'ADN obtenus à partir de salades naturellement contaminés ont été analysés [27]. Le reséquencage a été réalisé sur des extraits d'ADN obtenus à partir d'une culture d'enrichissement de 48h à partir d'un échantillon de salade. À partir de cet extrait, 15 séquences prototypes de *C. botulinum* ont été retenues et identifiées après filtrage. En outre, des séquences ciblant des gènes domestiques et des gènes de toxines spécifiques de *C. perfringens* ont été également récupérées. Toutes ces séquences ont permis d'obtenir au moins un résultat de BLAST et ceux-ci ont tous désigné l'espèce *C. botulinum* comme identité taxonomique appartenant au toxinotype de sous-type A2 [17]. Lorsque la souche de références de *C. botulinum* de type G a été testée, l'analyse des informations obtenues avec les séquences des gènes de résistance déposés sur le support a permis de mettre en évidence la présence d'un nouveau variant d'une ligase D-Alanine:D-Serine de type VanG. L'obtention de la séquence entière du gène de cette ligase et des séquences environnantes a pu être déterminée après l'obtention du génome de cette souche par séquençage à haut-débit. Les analyses bioinformatiques ont confirmées la présence de ce nouveau variant ainsi que la présence de ce gène au sein d'un groupe apparenté aux opérons de type *van* responsables de la résistance à la vancomycine.

CONCLUSIONS

Depuis le développement de la première puce à ADN sur membrane, les améliorations technologiques successives ont permis de disposer d'une large gamme de puces à ADN différentes. Cette diversité technologique offre aujourd'hui la possibilité de cibler une application spécifique en fonction des besoins recherchés aussi bien au niveau de la précision du résultat attendu que du nombre de paramètres biologiques à étudier. Comme toutes les technologies, cette approche de puce à ADN de reséquencage possède des avantages et inconvénients. Au nombre des avantages, elle permet le regroupement, en une seule étape, d'une centaine voire plus d'expériences de détections individuelles et la recherche simultanée de nombreux pathogènes tout en cartographiant plusieurs régions du génome d'un virus ou d'une bactérie. Ceci permet aussi d'optimiser la logistique en limitant le nombre de réactifs nécessaires. De plus, quand le principal pathogène suspecté n'est pas détecté, elle permet de réaliser un diagnostic différentiel notamment lorsque la symptomatologie n'est pas

évocatrice. La principale limite cependant réside dans la détection plus difficile de variants trop éloignés des séquences déposées sur la puce, et ce malgré le développement d'approches originales dans la sélection des sondes. La sensibilité de détection d'un agent pathogène est plus faible par rapport à une qPCR spécifique ou vis à vis des nouvelles technologies de séquençage depuis une matrice acellulaire. Cependant, elle peut apporter en une seule étape très rapidement une information sur l'origine de la souche et l'analyse des données générées reste plus simple que pour celles obtenues par séquençage à haut-débit [28-29]. Le coût financier d'une puce à haut-débit apparaît souvent comme une limite supplémentaire. Cependant, le coût de revient final peut diminuer si la demande augmente comme cela peut être le cas dans le cadre d'une utilisation en diagnostique clinique. À ce jour, une seule puce à ADN à haute densité de reséquençage (RPM-Flu v3.1), ciblée sur la détection des virus grippaux, a obtenu une autorisation d'utilisation par la FDA (*Food and Drug Agency*). D'un point de vue pratique, il est très peu probable qu'une puce à ADN ciblant une multitude d'agents puisse obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le diagnostique, compte tenu de la difficulté à valider la totalité des cibles et des variants. Les nombreux travaux ont permis de mieux appréhender leurs limites et ainsi de pouvoir cibler plus précisément les contextes et les situations dans lesquelles elles peuvent être utilisées. Ces puces à ADN de reséquençage doivent plutôt être intégrées comme des outils d'expertise complémentaires à ceux existant déjà, afin d'aider les acteurs et les autorités de santé à orienter les décisions lorsqu'une situation d'urgence apparaît.

REMERCIEMENTS

Ces différents travaux ont été soutenus financièrement par le *U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Health* (UC1 AI062613 — G.C. Kennedy), par l'Institut Pasteur à travers deux programmes de recherche transversaux (PTR DEVA n° 246 et CEVACAR n° 385), la fondation Total-Institut Pasteur et le prix Elisabeth Taub de l'Académie Nationale de Médecine. Je remercie le Dr J.C. Manuguerra pour la relecture de ce travail et la plateforme Génomique des pathogènes et Santé Publique de l'Institut Pasteur pour l'utilisation de la station Affymetrix.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FISCHER S.A., GRAHAM M.B., KUEHNERT M.J. *et al* — Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 25, 2235-2249.
- [2] MORSE S.S. — Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 1995, 1, 7-15.
- [3] PALACIOS G., DRUCE J., DU L. *et al* — A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 6, 991-998.
- [4] BERTHET N., LECLERCQ I., VALLAËYS T. *et al* — Les puces à ADN en virologie : concepts de base et applications pour la détection des virus. *Virologie*, 2013, 17, 61-80.

- [5] FODOR S.P., RAVA R.P., HUANG X.C. *et al* — Multiplexed biochemical assays with biological chips. *Nature*, 1993, 5, 555-556.
- [6] FODOR S.P., READ J.L., PIRRUNG M.C. *et al* — Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science*, 1991, 15, 767-773.
- [7] PEASE A.C., SOLAS D., SULLIVAN E.J. *et al* — Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 24, 5022-5006.
- [8] BARONE A.D., BEECHER J.E., BURY P.A. *et al* — Photolithographic synthesis of high-density oligonucleotide probe arrays. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2001, 20, 525-531.
- [9] MCGALL G.H., CHRISTIANS F.C. — High-density genechip oligonucleotide probe arrays. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2002, 77, 21-42.
- [10] MCGALL G.H., FIDANZA J.A. — Photolithographic synthesis of high-density oligonucleotide arrays. *Methods Mol. Biol.*, 2001, 170, 71-101.
- [11] BERTHET N., REINHARDT A.K., LECLERCQ I. *et al* — Phi29 polymerase based random amplification of viral RNA as an alternative to random RT-PCR. *BMC Mol. Biol.*, 2008, 9, 77.
- [12] CUTLER D.J., ZWICK M.E., CARRASQUILLO M.M. *et al* — High-throughput variation detection and genotyping using microarrays. *Genome Res.*, 2001, 11, 1913-1925.
- [13] LEE C.W., KOH C.W., CHAN Y.S. *et al* — Large-scale evolutionary surveillance of the 2009 H1N1 influenza A virus using resequencing arrays. *Nucleic Acids Res.*, 2010, 38(9), e111.
- [14] ALTSCHUL S.F., GISH W., MILLER W. *et al* — Basic local alignment search tool. *J. Mol. Biol.*, 1990, 5, 403-410.
- [15] MALANOSKI A.P., LIN B., WANG Z. *et al* — Automated identification of multiple microorganisms from resequencing DNA microarrays. *Nucleic Acids Res.*, 2006, 34, 5300-5311.
- [16] DACHEUX L., BERTHET N., DISSARD G. *et al* — Application of broad-spectrum resequencing microarray for genotyping rhabdoviruses. *J. Virol.*, 2010, 84(18), 9557-9574.
- [17] VANHOMWEGEN J., BERTHET N., MAZUET C. *et al* — Application of high-density DNA resequencing microarray for detection and characterization of botulinum neurotoxin-producing clostridia. *PLoS One*, 2013, 8(6), e67510.
- [18] KOZAL M.J., SHAH N., SHEN N. *et al* — Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. *Nat. Med.*, 1996, 2, 753-9.
- [19] GINGERAS T.R., GHANDOUR G., WANG E. *et al* — Simultaneous genotyping and species identification using hybridization pattern recognition analysis of generic Mycobacterium DNA arrays. *Genome Res.*, 1998, 8, 435-48.
- [20] TROESCH A., NGUYEN H., MIYADA C.G. *et al* — Mycobacterium species identification and rifampin resistance testing with high-density DNA probe arrays. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 49-55.
- [21] CORLESS C.E., KACZMARSKI E., BORROW R. *et al* — Molecular characterization of *Neisseria meningitidis* isolates using a resequencing DNA microarray. *J. Mol. Diagn.*, 2008, 10, 265-271.
- [22] ZWICK M.E., KILEY M.P., STEWART A.C. *et al* — Genotyping of *Bacillus cereus* strains by microarray-based resequencing. *PLoS One*, 2008, 3(7), e2513.
- [23] LECLERCQ I., BERTHET N., BATEJAT C. *et al* — Use of consensus sequences for the design of high density resequencing microarrays: the influenza virus paradigm. *BMC Genomics*, 2010, 11, 586.
- [24] BERTHET N., LECLERCQ I., DUBLINEAU A. *et al* — High-density resequencing DNA microarrays in public health emergencies. *Nat. Biotechnol.*, 2010, 28(1), 25-7.
- [25] BERTHET N., DICKINSON P., FILLIOL I. *et al* — Massively parallel pathogen identification using high-density microarrays. *Microb. Biotechnol.*, 2008, 1, 79-86.

- [26] BERTHET N., NAKOUNE E., WHIST E. *et al* — Maculopapular lesions in the Central African Republic. *Lancet*, 2011, 8, 1354.
- [27] ORIoT C. D'ARANDA E., CASTANIER M. *et al* — One collective case of type A foodborne botulism in Corsica. *Clin. Toxicol.*, 2011, 49, 752-754.
- [28] BERTHET N., PAULOUS S., COFFEY L.L. *et al* — Resequencing microarray method for molecular diagnosis of human arboviral diseases. *J. Clin. Virol.*, 2013, 56(3), 238-243.
- [29] CHEVAL J., SAUVAGE V., FRANGEUIL L. *et al* — Evaluation of high-throughput sequencing for identifying known and unknown viruses in biological samples. *J Clin Microbiol.*, 2011, 49, 3268-3275.

COMMUNICATION

L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc

MOTS-CLÉS : MODÈLES ANIMAUX. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE. OBÉSITÉ. DIAGNOSTIC PAR IMAGERIE

The brain-gut axis: insights from the obese pig model

KEY-WORDS (Index medicus): MODELS, ANIMAL. FEEDING BEHAVIOR. OBESITY. DIAGNOSTIC IMAGING

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

Charles-Henri MALBERT *

RÉSUMÉ

Par sa proximité avec l'homme, le porc et plus particulièrement le porc miniature est devenu un modèle privilégié en nutrition et neurosciences. Chez ce dernier, un environnement nutritionnel délétère permet d'induire une obésité accompagnée, tout comme chez l'homme, d'une augmentation dramatique de l'adiposité, d'une résistance à l'insuline, d'un bouleversement des comportements alimentaires, de modifications de la fonction gastrique et d'une altération de la sensibilité intestinale. Ces phénomènes sont associés à des changements d'activation et de métabolisme de diverses zones cérébrales. Ce même modèle animal a permis de reconsidérer le concept d'une double valence hédonique et homéostatique contrôlant la prise alimentaire. Sur cette base, nous avons développé une stratégie minimalement invasive et réversible de contrôle de la prise alimentaire utilisant la stimulation chronique du nerf vague qui est susceptible d'offrir une alternative à la chirurgie bariatrique.

SUMMARY

The pig, which shares several similarities with humans, is increasingly used for biomedical research, particularly in nutrition and neurosciences. Recent studies in minipigs have shown that a deleterious nutritional environment (e.g. a high-fat and high-sugar diet) induces obesity which, as in humans, is associated with increased adiposity, insulin resistance,

* Unité Alimentation & Adaptations Digestives, Nerveuses et Comportementales, INRA, Domaine de la Prise — 35590 Saint-Gilles, France ; e-mail : charles-henri.malbert@rennes.inra.fr

Tirés-à-part : Professeur Charles-Henri MALBERT, même adresse

Article reçu le 11 février 2013, accepté le 8 avril 2013

modified eating behaviour, and altered gastric function and intestinal sensitivity. These changes are accompanied by differences in the activation matrices and metabolic activity of several brain areas. Using this animal model, we have revisited the concept of dual hedonic and homeostatic control of food intake. We have thus developed a minimally invasive and potentially reversible surgical approach to the control of food intake, as an alternative to bariatric surgery, based on chronic vagal stimulation at the abdominal level.

Alors que la prévalence de l'obésité en France, était de 8,5 % en 1997, aujourd'hui 15 % des adultes de 18 ans et plus sont obèses [1]. L'importance de nouvelles voies de recherche sur cette maladie devient évidente. Parmi celles-ci, nos collègues américains et danois dans leurs plans stratégiques de recherche sur l'obésité insistent sur la nécessité de développer de nouveaux modèles animaux complémentaires des modèles murins (*Strategic Plan for NIH obesity research et Report of the Danish Consultation Process — obesity research towards 2020*). Parmi les options disponibles, le porc semble représenter un candidat intéressant pour de multiples raisons. D'une part, il existe un important corpus bibliographique montrant les multiples analogies entre la physiologie et l'anatomie digestive ou cérébrale du porc et de l'homme [2-5]. En outre, les publications récentes des génomes du porc [6] et du porc miniature [7] apportent des informations capitales pour l'utilisation du porc comme modèle biomédical d'animal de grande taille [8]. D'autre part, plusieurs souches de porcs miniatures telles que l'Ossabaw, le Yucatan et certains porcs chinois ont une prédisposition naturelle au développement d'une obésité, d'une résistance à l'insuline voire d'un diabète de type 2 et d'une athérosclérose en réponse à un régime riche en graisses ou riche en hydrates de carbone [9-13]. Les porcs miniatures Göttingen ont été également utilisés pour étudier le syndrome métabolique induit par un régime obésogène [14]. Enfin, la construction génétique par transfert de gènes lentiviral de porcs exprimant le récepteur GIP rend d'autant plus attrayant cette espèce comme modèle animal dans le domaine de la nutrition [15].

Récemment, nous avons réalisé une série d'expériences chez des miniporcs adultes Göttingen obèses pour étudier les effets préjudiciables d'un régime hyper calorique, riche en graisses et en glucides sur l'adiposité et la distribution des graisses, les réponses insulinémique et glycémique, la motricité gastro-intestinale et le comportement alimentaire. Une obésité expérimentale a été ainsi provoquée en fournissant *ad libitum* aux animaux adultes un régime riche en graisses et en glucides (énergie nette : 11,34 MJ / kg) de façon à comparer la répartition entre l'état d'adiposité chez les animaux normo-pondéraux et obèses [16]. Dans ce contexte, la tomodensitométrie (TDM) a été appliquée pour mesurer la distribution de l'adiposité et en particulier la répartition dans les compartiments sous-cutané, rétropéritonéaux et viscéraux. Seulement 15 semaines de ce régime sont suffisantes pour provoquer une augmentation spectaculaire de poids et de l'adiposité. Cet accroissement pondéral est associé à une diminution significative de la sensibilité à l'insuline mesurée après un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse. En outre, l'adiposité mesurée par tomodensitométrie et surtout la quantité de tissu adipeux sous-cutané sont

négativement corrélées avec la sensibilité à l'insuline. L'utilisation d'un tel modèle [5] est donc pertinente pour étudier plus avant la relation entre les différents tissus adipeux, l'obésité et l'apparition de maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et plus généralement l'axe tube digestif — cerveau dans le contexte de l'obésité.

AXE TUBE DIGESTIF — CERVEAU ET OBÉSITÉ

Le comportement alimentaire, comme tout comportement *stricto sensu*, « traduit en action l'image de la situation telle qu'elle est élaborée, avec ses outils propres » [17]. Le préalable au déclenchement comme à l'arrêt de l'ingestion implique donc pour le cerveau d'engendrer au travers des multiples informations associées à l'aliment, une ou des représentations de ce dernier. Ces informations proviennent des organes sensoriels primaires (olfaction, gustation, vision) et du tube digestif. Dans ce contexte, ce dernier se comporte comme un vrai organe sensoriel mais dont les informations sont globalement traitées de façon inconsciente.

Modifications de la fonction gastrique chez l'obèse

L'hyperglycémie modifie en profondeur la motricité gastroduodénale, ce phénomène rendant plus complexe encore la régulation de la glycémie chez les diabétiques de type II. Sachant que la motricité gastroduodénale est sous le contrôle direct d'un réflexe vago-vagal [18], la question était de savoir si l'hyperinsulinémie qui est normalement associée à l'hyperglycémie pouvait moduler l'activité basale et stimuler des neurones vagues en provenance du duodénum. Afin de dissocier les effets respectifs de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie, nous avons mesuré l'activité des neurones vagues duodénaux durant l'administration d'insuline par voie intra-veineuse ou intra-artérielle locale et durant un clamp euglycémique hyperinsulinémique pour s'affranchir d'un effet direct des variations de la glycémie [19]. L'utilisation de ces trois paradigmes induisant une variation de l'insulinémie avec ou sans répercussion glycémique permet de montrer que l'insuline accroît l'activité basale des neurones sensoriels vagues duodénaux, mais ne module pas leur mécanosensibilité. L'augmentation de la fréquence de décharge basale est due à l'hyperinsulinémie seulement car elle persiste au cours du clamp euglycémique. Au total, il existe une catégorie de mécanorécepteurs sensibles directement à l'insuline. L'information en provenance de ces récepteurs vagues vient compléter celle issue des récepteurs vagues glucosensibles [20] pour un meilleur contrôle de la glycémie notamment en période postprandiale.

De façon surprenante, alors que l'hyperinsulinémie comme l'hyperglycémie est détectée voire contrôlée par les afférents vagues [21], nous avons été incapables d'observer des effets significatifs sur la fonction d'évacuation de l'estomac mesurée par la méthode de référence pour ce paramètre i.e. la gamma scintigraphie [22]. Ainsi, notre modèle de porc miniature obèse montre une hyperinsulinémie basale,

une intolérance au glucose et une insulino-résistance, en l'absence d'effets majeurs au niveau de la vidange gastrique et de la balance nerveuse vagosympathique (mesurée par la méthode de la variabilité du rythme cardiaque) [23]. De même, la vitesse d'ingestion réduite et le nombre plus grand de repas journalier observés chez le porc miniature obèse sont indépendants de la physiologie gastrique [24].

Altération de la sensibilité intestinale chez l'obèse

L'information périphérique en provenance du tube digestif proximal est véhiculée vers le cerveau principalement par l'intermédiaire du nerf vague. Cependant, cette information, complexe, n'est pas le reflet d'une simple traduction au niveau de l'extrémité libre de la fibre vagale. En effet, le régime alimentaire et l'environnement hormonal du tube digestif peuvent moduler cette information au niveau périphérique [25]. Les neurones vagues localisés dans le duodénum proximal sont sensibles à l'arrivée des nutriments. Cette sensibilité est principalement orientée vers les substrats lipidiques et glucidiques [26].

L'homme en cours de prise pondérale obtenue par l'ingestion excessive d'un régime de type européen présente une satiété retardée. Celle-ci provient vraisemblablement d'une modification de la perception et/ou de l'élaboration du message sensoriel inadapté en provenance de la sphère digestive à la suite du repas. En effet, un régime riche en lipides supprime probablement le frein gastro-duodéal. Ainsi avons-nous voulu étudier les conséquences fonctionnelles d'un tel phénomène et quelle en était l'origine. Un second objectif était de montrer si une telle désensibilisation était uniquement le fait des lipides ou si d'autres nutriments étaient susceptibles de participer au phénomène. À l'aide d'un modèle original combinant une stimulation périphérique et des régimes riches en lipides ou en glucides [27], nous avons démontré que l'ingestion de tels régimes supprime l'effet rassasiant d'une perfusion duodénale de lipides émulsifiés [28]. L'altération du comportement alimentaire s'accompagne d'une réduction de la sensibilité digestive aux lipides présents dans le duodénum puisqu'il n'existe plus de ralentissement de l'évacuation de l'estomac ; un phénomène à relier à un accroissement de la compliance gastrique et à une réduction de la pression pylorique [29]. De plus, nous avons montré que les effets fonctionnels observés à la suite de l'ingestion prolongée d'un régime riche en lipides sont également présents lorsque le régime comporte une forte proportion de glucides facilement absorbables. Ces effets ne dépendent pas de la quantité de calories présentes dans la ration. L'existence d'une désensibilisation croisée lipides/glucides, une découverte surprenante, pose la question du choix d'un régime alimentaire spécifique pour assurer une réduction pondérale chez l'obèse.

Altérations du métabolisme central et obésité

Atteindre le métabolisme du système nerveux central chez le porc de façon non terminale afin d'accéder à la dimension longitudinale des modifications survenant

au cours de l'acquisition de l'obésité a nécessité un saut méthodologique majeur [30]. L'identification des structures cérébrales activées ou désactivées au cours d'un paradigme expérimental nécessite un ensemble d'outils informatiques spécifiques de l'espèce et parfois de la race voire de l'âge [31]. En effet, l'analyse statistique en cartographie paramétrique demande (i) de normaliser chaque volume cérébral obtenu par tomographie d'émission positronique (TEP) ou par tomographie de photon unique (SPECT) dans un référentiel commun, le plus souvent calculé comme un volume moyen de plusieurs dizaines de cerveaux imagés par la même modalité de mesure, (ii) de recalcr ces volumes sur un référentiel anatomique [32]. Enfin, il est nécessaire de recalcr ce volume IRM dans un référentiel de stéréotaxie connu de façon à permettre l'identification des aires activées. Ces outils informatiques essentiels pour interpréter des expériences d'imagerie fonctionnelle n'existaient pas chez le porc. Une étape importante a été la construction d'un atlas tridimensionnel de cerveau de porc afin qu'il réponde au mieux aux exigences de l'imagerie fonctionnelle. Un atlas probabiliste a également été construit à partir de 3 cerveaux de porc. Nos résultats ont abouti à un atlas anatomique numérique et 3D comportant les données spatiales de 178 structures corticales, sous corticales et cérébelleuses dont 28 aires corticales. L'atlas probabiliste comporte des données spatiales de 62 structures sous corticales [33]. Cet atlas est à la disposition de la communauté scientifique (http://w3.rennes.inra.fr/senah/brain_atlas).

La détection du glucose au niveau des aires splanchniques est réalisée par des récepteurs sensoriels duodénaux et portaux mais l'importance fonctionnelle de ces sites de détection est encore l'objet de controverses et plus particulièrement sur le traitement par le système nerveux central de ces informations spatialement et probablement temporellement déconnectées. Afin de mieux comprendre les réseaux extra-hypothalamiques impliqués dans le traitement central de ces informations périphériques, nous avons évalué de façon concomitante le comportement alimentaire et l'activation cérébrale chez des animaux préparés chirurgicalement de façon à permettre une perfusion duodénale ou portale de glucose [34]. La perfusion de glucose à des concentrations qui ne provoquent pas d'hyperglycémie s'accompagne d'une réduction identique de la taille du repas quel que soit le site de perfusion. Elle est associée à l'activation d'un réseau central impliquant des structures connues pour participer à la perception d'une sensation viscérale, à la récompense et à l'évaluation d'une valeur hédonique de la nourriture. De façon surprenante, ces structures sont activées probablement par une voie humorale puisque qu'il n'existe pas d'activation des structures bulbaires comme le complexe dorsal vagal. De plus, une partie de ce réseau activé par l'administration de glucose est capable de distinguer l'origine spatiale du signal périphérique « glucose » puisque l'on observe une activation du cortex prépyriforme par exemple dans le cas uniquement d'une perfusion de glucose dans le duodénum. Au total, les stimulations digestives sont capables à elles seules d'activer les réseaux de la récompense. Cela signifie que notre niveau de compréhension est au moins partiellement incorrect en ce sens que notre comportement alimentaire n'est pas uniquement sous le contrôle d'un côté des

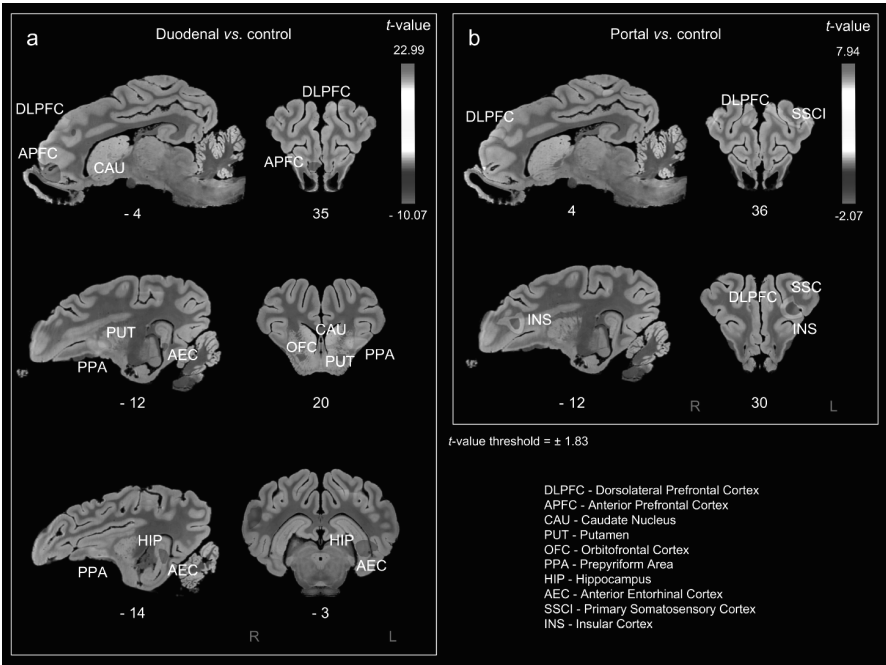


FIG. 1. — Activations et désactivations cérébrales observées 20 minutes après la fin d’une perfusion de 10 minutes de glucose (120 ml de glucose à 20 %) au niveau soit du duodénum soit de la veine porte par rapport à une perfusion de sérum physiologique (témoin). Seuls les groupes de voxels ayant une différence significative par rapport au témoin ($P_{unc} < 0,05$) sont représentés. Les coordonnées x et y sont indiquées pour chaque section sagittale ou coronale (R — droit et L — gauche, les valeurs sont en mm par rapport à la ligne commissure antérieure et commissure postérieure définie comme le point zéro). D’après la référence 33.

structures conscientes qui activent le plaisir et d’un autre côté d’autres structures inconscientes qui régulent la sensation de faim [35, 36].

Pour autant, en divisant le paradigme « repas » en chacune de ses composantes : olfacto-gustative, volumétrique et chimique, nous avons pu identifier des activations préférentielles de certains réseaux de la matrice sensorielle viscérale en fonction de la nature du stimulus.

— La distension chronique ou aiguë de l’estomac conduit à l’activation de la seule entrée informative en provenance du complexe vagal dorsal. La distension aiguë, pour des pressions intra gastriques non douloureuses, induit une désactivation de l’hippocampe et de l’amygdale et une activation des cortex orbitaux frontaux, cingulaire antérieur et préfrontaux [37, 38]. À l’inverse, la distension chronique ne met en jeu que les cortex frontaux et préfrontaux. Un élément surprenant demeure, particulièrement pour la distension aiguë, la différence entre l’étendue

importante de la mise en jeu de la matrice sensorielle viscérale et la perception, somme toute limitée, de la distension.

- La présence de nutriments dans l'intestin grêle, conduit à une activation réduite de la matrice sensorielle viscérale. Ainsi, la présence de lipides dans le duodénum met-elle en jeu uniquement l'activation de l'hypothalamus et du bulbe rachidien, du thalamus et du cortex cingulaire antérieur [39]. De même, la présence de glucose dans l'intestin grêle, à des concentrations susceptibles de réduire l'ingestion, ne conduit-elle qu'à l'activation du bulbe rachidien et des cortex orbitaux frontaux et pré frontaux. Il est probable qu'il faut voir dans ces activations limitées le reflet de la nécessité d'une double information viscérale ; mécanique et chimique, pour l'expression complète du rassasiement.
- Même s'il est intellectuellement plus aisé de séparer les événements ingestifs et post-ingestifs, la composante multi sensorielle du paradigme « repas » apparaît essentielle. En effet, nous sommes parvenus à montrer que la combinaison des perceptions viscérales et orales du saccharose possède un effet synergique sur la mise en place d'une préférence pour une boisson. En revanche, lorsque des porcs à jeun sont soumis à un test de motivation alimentaire couplé à une infusion de saccharose au niveau duodénal, les réponses ne varient pas selon que l'aliment proposé est lui-même sucré ou non, ce qui implique que les réponses motivationnelles sont dans ce contexte guidées plus par la faim que par des facteurs hédoniques. Malgré cela, nous avons pu détecter une activation des zones cérébrales impliquées dans l'évaluation hédonique et la motivation alimentaire (e.g. cortex préfrontal et striatum dorsal) uniquement lorsque les sphères orales et viscérales sont stimulées avec du sucre de manière simultanée, contrairement aux conditions contrôles où le sucre n'était infusé qu'au niveau de la langue ou du duodénum, voire totalement absent [40, 41]. L'ensemble de ces résultats montre que les facteurs hédoniques et homéostatiques liés à l'ingestion de sucre interagissent étroitement pour moduler les comportements alimentaires, et que la perception d'informations congruentes en provenance des sphères orale et viscérale active davantage le circuit de la récompense, même dans des conditions expérimentales ne permettant pas de détecter des différences comportementales.

Chez l'homme, le groupe de G. J. Wang a apporté un élément essentiel dans la compréhension des déficits cognitifs et motivationnels touchant les individus obèses morbides en identifiant, chez ces derniers, un hypométabolisme du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur i.e. les structures intégratrices finales de la matrice sensorielle viscérale [42, 43]. En utilisant, notre modèle animal porcin d'obésité acquise, nous avons montré que cet hypométabolisme était induit par la prise pondérale et constituait par la même une conséquence de l'obésité [44]. Comme l'apport chronique d'un régime riche en glucose ou en lipides conduit à une réduction du signal afférent vagal codant pour la présence de nutriments dans le duodénum, il est tentant de spéculer que la prise pondérale excessive provoque une inhibition des réseaux de la récompense du fait d'une réduction du flux d'information en provenance de l'aire sensorielle digestive.

MANIPULER LES INFORMATIONS VISCÉRALES POUR COMBATTRE L'OBÉSITÉ

La diversion gastroduodénale dite de Roux en Y (RYGB) est considérée actuellement comme la réponse thérapeutique de choix pour une perte de poids significative au long cours (i.e. après un an) chez l'obèse morbide [45]. Elle provoque également une réduction significative du diabète de type 2. Elle combine une réduction du volume de l'estomac (volet restrictif) à une transposition de la partie haute du jéjunum mis en contact avec la lumière gastrique (volet mal-absorptif). Elle met, s'il le faut, en exergue l'importance des informations viscérales dans le contrôle de la prise alimentaire.

Distension chronique de l'estomac

Le ballon intra-gastrique est utilisé comme alternative à une chirurgie bariatrique invasive mais son efficacité est limitée en clinique [46]. Ceci peut être la conséquence d'une altération de la fonction gastrique à la suite de l'insertion de ce dispositif par voie endoscopique. Notre objectif était d'évaluer, sur notre modèle de porc miniature, les modifications de motricité gastrique et de vidange provoquées par l'insertion sur le long terme d'un tel dispositif. La taille de l'estomac après son insertion a été suivie par tomographie X et par tomographie d'émission mono-photonique, des méthodes d'imagerie fonctionnelle invasives *a minima*. L'utilisation conjointe de ces méthodes au cours d'une étude longitudinale de 6 mois a conduit à démontrer que l'insertion du ballon dans l'estomac accroissait le volume de ce dernier du fait d'une augmentation de la compliance pariétale [47]. Ceci conduisait à une réduction du temps de demi-vidange de l'estomac associée à une augmentation du tonus vagal. Pour autant et en dépit d'une réduction de l'activation probable des mécanorécepteurs gastriques en liaison avec cette augmentation de la compliance pariétale, l'on observe sur notre modèle une activation des réseaux neuronaux centraux au cours de la distension chronique de l'estomac [48]. Ceux-ci sont majoritairement identiques à ceux décrits au cours de la distension aiguë de l'estomac chez l'homme à l'exception notable de celle du nucléus accumbens [49]. L'implication de ce dernier dans les processus motivationnels liés à la recherche de nourriture et à l'ingestion permet d'expliquer l'efficacité, certes relative, de la distension chronique de l'estomac dans la réduction pondérale.

Stimulation vagale chronique

De ce qui précède, il est légitimement possible d'affecter au nerf vague un rôle majeur dans le codage des informations splanchniques vis à vis du comportement alimentaire. Ainsi, sur la base de la stimulation chronique du nerf vague (SCV) gauche utilisée depuis une décennie comme traitement de l'épilepsie pharmacorésistante chez l'homme, avons-nous appliqué les connaissances acquises sur la modulation de l'activité vagale afférente. À l'origine, le but, purement cognitif, était

double. Nous désirions démontrer l'existence d'une réduction durable de la consommation chez le porc sain soumis à une SCV et d'autre part évaluer les structures cérébrales activées par cette SCV afin de comprendre l'origine de l'effet observé sur le comportement alimentaire. Ce but initial a évolué à la lumière des résultats expérimentaux en vue d'atteindre un objectif appliqué.

Nous avons montré que la SCV conduit au bout de cinq semaines à une réduction de la quantité d'aliment ingéré chez l'animal en croissance normopondéral [50, 51]. Cette réduction n'est pas la conséquence de la stimulation des efférences vagales ; la compliance ou l'évacuation de l'estomac n'étant pas modifiée [52]. Par contre, la SCV provoque une réorganisation de l'activation cérébrale mettant vraisemblablement en jeu les structures sous-corticales impliquées dans le processus de récompense. L'activation du bulbe olfactif au cours de la SCV est probablement l'un des éléments à l'origine des modifications drastiques des préférences alimentaires en défaveur des lipides. En effet, cette même altération des préférences alimentaires est retrouvée chez le porc miniature adulte rendu obèse puisque les sujets soumis à un choix alimentaire diminuent leur consommation de nourriture sucrée. De la même façon que chez les animaux en croissance normo-pondéraux, la stimulation vagale chronique chez le sujet adulte obèse se traduit par une réduction de consommation d'aliment et une perte de poids pérenne [53]. Ce dernier point milite en faveur de l'utilisation de cette stratégie dans le cadre d'une alternative à la chirurgie bariatrique de type Roux en Y.

En conclusion, les formidables avancées scientifiques des dernières décennies tant chez les modèles animaux que chez l'homme ont mis l'accent sur le dialogue permanent entre le tube digestif et le système nerveux central. L'imagerie fonctionnelle cérébrale par la compréhension qu'elle apporte au fonctionnement du cerveau au cours de la prise alimentaire, renverse le dogme d'une dichotomie entre une valence hédonique associée aux organes sensoriels et une valence homéostatique provenant du tube digestif. Ce dernier se comporte comme un organe sensoriel au vrai sens du terme : il génère des informations susceptibles d'une intégration centrale de nature hédonique. Le modèle porc, en appuyant le concept d'axe tube digestif — cerveau, a, comme d'autres avant lui, autorisé l'émergence de nouvelles cibles fonctionnelles centrales contrôlant la prise alimentaire sur le long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHARLES M.A., ESCHWEGE E., & BASDEVANT A. — Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16, 2182-2186.
- [2] LIND N.M., MOUSTGAARD A., JELSING J., *et al.* — The use of pigs in neuroscience: modeling brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2007, 31, 728-751.
- [3] SPURLOCK M.E. & GABLER N.K. — The development of porcine models of obesity and the metabolic syndrome. *J. Nutr.*, 2008, 138, 397-402.

- [4] VODICKA P., SMETANA K., JR., DVORANKOVA B., *et al.* — The miniature pig as an animal model in biomedical research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1049, 161-171.
- [5] SAULEAU P., LAPOUBLE E., VAL-LAILLET D., *et al.* — The pig model in brain imaging and neurosurgery. *Animal*, 2009, 3, 1138-1151.
- [6] GROENEN M.A.M., ARCHIBALD A.L., UENISHI H., *et al.* — Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*, 2012, 491, 393-398.
- [7] FANG X., MU Y., HUANG Z., *et al.* — The sequence and analysis of a Chinese pig genome. *GigaScience*, 2012, 1, 1-11.
- [8] AIGNER B., RENNER S., KESSLER B., *et al.* — Transgenic pigs as models for translational biomedical research. *J. Mol. Med.*, 2010, 88, 653-664.
- [9] CLARK B.A., ALLOOSH M., WENZEL J.W., *et al.* — Effect of diet-induced obesity and metabolic syndrome on skeletal muscles of Ossabaw miniature swine. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2011, 300, E848-857.
- [10] DYSON M.C., ALLOOSH M., VUCHETICH J.P., *et al.* — Components of metabolic syndrome and coronary artery disease in female Ossabaw swine fed excess atherogenic diet. *Comp. Med.*, 2006, 56, 35-45.
- [11] LIU Y., WANG Z., YIN W., *et al.* — Severe insulin resistance and moderate glomerulosclerosis in a minipig model induced by high-fat/ high-sucrose/ high-cholesterol diet. *Exp. Anim.*, 2007, 56, 11-20.
- [12] XI S., YIN W., WANG Z., *et al.* — A minipig model of high-fat/high-sucrose diet-induced diabetes and atherosclerosis. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2004, 85, 223-231.
- [13] NEEB Z.P., EDWARDS J.M., ALLOOSH M., *et al.* — Metabolic syndrome and coronary artery disease in Ossabaw compared with Yucatan swine. *Comp. Med.*, 2010, 60, 300-315.
- [14] JOHANSEN T., HANSEN H.S., RICHENSEN B., *et al.* — The obese Gottingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile. *Comp. Med.*, 2001, 51, 150-155.
- [15] RENNER S., FEHLINGS C., HERBACH N., *et al.* — Glucose intolerance and reduced proliferation of pancreatic β -cells in transgenic pigs with impaired glucose-dependent insulinotropic polypeptide function. *Diabetes*, 2010, 59, 1228-1238.
- [16] VAL-LAILLET D., BLAT S., LOUVEAU I., *et al.* — A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104, 1719-1728.
- [17] BLOCH H., CHEMAMA R., DÉPRET E., *et al.* — (1999) *Grand Dictionnaire de la Psychologie* (Larousse, Paris) p. 1062.
- [18] BLAT S., GUÉRIN S., CHAUVIN A., *et al.* — Dorsal vagal trunk has a preponderant role to control gastric emptying in pigs. *Neurogastroenterology and Motility*, 1999, 10, 467.
- [19] BLIGNY D., BLAT S., CHAUVIN A., *et al.* — Reduced mechanosensitivity of duodenal vagal afferent neurons after an acute switch from milk-based to plant-based diets in anaesthetized pigs. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2005, 56 Suppl 3, 89-100.
- [20] MEI N. — Intestinal chemosensitivity. *Physiol. Rev.*, 1985, 65, 211-237.
- [21] BLAT S. & MALBERT C.H. — The vagus is inhibitory of insulin secretion under fasting conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281, E782-788.
- [22] MALBERT C.H., MATHIS C., BOBILLIER E., *et al.* — Measurement of gastric emptying by intragastric gamma scintigraphy. *Neurogastroenterology and motility*, 1997, 9, 157-165.
- [23] VAL-LAILLET D., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Slower eating rate is independent to gastric emptying in obese minipigs. *Physiol. Behav.*, 2010, 101, 462-468.

- [24] GAULTIER A., MEUNIER-SALAUN M.C., MALBERT C.H., *et al.* — Flavour exposures after conditioned aversion or preference trigger different brain processes in anaesthetised pigs. *Eur. J. Neurosci.*, 2011, 34, 1500-1511.
- [25] KENTISH S., LI H., PHILP L.K., *et al.* — Diet-induced adaptation of vagal afferent function. *J. Physiol.*, 2012, 590, 209-221.
- [26] BLACKSHAW L.A., BROOKES S.J.H., GRUNDY D., *et al.* — Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007, 19, 1-19.
- [27] ANDREWS J.M., DORAN S.M., HEBBARD G.S., *et al.* — Nutrient-induced spatial patterning of human duodenal motor function. *Am. J. Physiol. Gastro.*, 2001, 280, G501-509.
- [28] BLIGNY D., GUERIN S., & MALBERT C.-H. — Modification du comportement alimentaire secondaire à une réponse inadaptée du tube digestif soumis à des régimes riches en lipides ou en sucres chez le porc. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2010, 24.
- [29] BLIGNY D., GUERIN S., CHAUVIN A., *et al.* — Long term high lipids or high carbohydrates diets alter antro-duodenal motor patterns irrespective of their caloric contents. *Gastroenterology*, 2008.
- [30] DERBYSHIRE S.W. — Visceral Afferent Pathways and Functional Brain Imaging. *The Scientific World Journal*, 2003, 3, 1065-1080.
- [31] KIM S.G. & UGURBIL K. — High-resolution functional magnetic resonance imaging of the animal brain. *Methods*, 2003, 30, 28-41.
- [32] EICKHOFF S., STEPHAN K., MOHLBERG H., *et al.* — A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 2005, 25, 1325-1335.
- [33] SAIKALI S., MEURICE P., SAULEAU P., *et al.* — A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of the domestic pig. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010, 192, 102-109.
- [34] BOUBAKER J., VAL-LAILLET D., GUERIN S., *et al.* — Brain processing of duodenal and portal glucose sensing. *J. Neuroendocrinol.*, 2012, 24, 1096-1105.
- [35] BERTHOUD H.-R. & MORRISON C. — The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.*, 2008, 59, 55-92.
- [36] BERTHOUD H.-R. — Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, 20 Suppl 1, 64-72.
- [37] LAPOUBLE E., GUÉRIN S., & MALBERT C.H. — Regional brain activation during proximal gastric distension in pigs. *Neurogastroenterol. and Motil.*, 2006.
- [38] LAPOUBLE E., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Vagal versus non vagal gastric afferent signals processing in the brain. *Gastroenterology*, 2007.
- [39] LASSMAN D.J., MCKIE S., GREGORY L.J., *et al.* — Defining the role of cholecystokinin in the lipid-induced human brain activation matrix. *Gastroenterology*, 2010, 138, 1514-1524.
- [40] CLOUARD C., MEUNIER-SALAUN M.C., & VAL-LAILLET D. — Food preferences and aversions in human health and nutrition: how can pigs help the biomedical research? *Animal*, 2012, 6, 118-136.
- [41] CLOUARD C., JOUHANNEAU M., MEUNIER-SALAUN M.C., *et al.* — Exposures to conditioned flavours with different hedonic values induce contrasted behavioural and brain responses in pigs. *PLoS One*, 2012, 7, e37968.
- [42] WANG G.-J., VOLKOW N.D., TELANG F., *et al.* — Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 2009, 106, 1249-1254.

- [43] VAOLKOW N.D., WANG G.-J., TELANG F., *et al.* — Inverse Association Between BMI and Prefrontal Metabolic Activity in Healthy Adults. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17, 60-65.
- [44] VAL-LAILLET D., LAYEC S., GUERIN S., *et al.* — Changes in Brain Activity After a Diet-Induced Obesity. *Obesity*, 2011, 19, 749-756.
- [45] FRIED M., HAINER V., BASDEVANT A., *et al.* — Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Obes. Facts*, 2008, 1, 52-59.
- [46] IMAZ I., MARTÍNEZ-CERVELL C., GARCÍA-ÁLVAREZ E.E., *et al.* — Safety and Effectiveness of the Intra-gastric Balloon for Obesity. A Meta-Analysis. *Obesity Surgery*, 2008, 18, 841-846.
- [47] LAYEC S., VAL-LAILLET D., HERESBACH D., *et al.* — Gastric tone, volume and emptying after implantation of an intra-gastric balloon for weight control. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2010, 22, 1016-1021, e1265-1016.
- [48] LAYEC S., LAPOUBLE E., VAL-LAILLET D., *et al.* — Chronic but not accute gastric distension activates brain reward circuit. *Gastroenterology*, 2009, *DDW Chigaco*.
- [49] VAN OUDENHOVE L., VANDENBERGNE J., DUPONT P., *et al.* — Cortical deactivations during gastric fundus distension in health: visceral pain-specific response or attenuation of ' default mode' ; brain function? A H(2)(15)O-PET study. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, 21, 259-271.
- [50] BIRABEN A., GUERIN S., BOBILLIER É., *et al.* — Activation centrale à la suite d'une stimulation vagale chronique chez le porc: apports de l'imagerie fonctionnelle. *Bull. Acad. Vét. France*, 2008, 161, 441-448.
- [51] VAL-LAILLET D., BIRABEN A., BOBILLIER E., *et al.* — Chronic Vagus Nerve Stimulation Induces Long Lasting Weight Gain and Daily Consumption Reductions in Adult Obese Animals. *Gastroenterology*, 2009, 136, A-584.
- [52] BIRABEN A., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Gastric emptying is not altered by chronic vagal stimulation. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2006, *Join International Meeting. Boston*.
- [53] VAL-LAILLET D., BIRABEN A., RANDUINEAU G., *et al.* — Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite*, 2010, 55, 245-252.

DISCUSSION

M. Jacques PHILIPPON

Dans le cadre des relations cerveau-tube digestif, qu'en est-il des expériences qui avaient été tentées par stimulation directe de l'hypothalamus pour augmenter la sensation de faim et augmenter les possibilités de gavage ?

Dans les années 60, des expériences menées chez le rat ont montré une suppression de l'ingestion pouvant perdurer près de 5 jours au cours de la stimulation de l'hypothalamus ventro-médian à la fréquence de 60Hz [1]. De façon connexe, une réduction pondérale était observée. De plus, ces résultats suggèrent que la stimulation de l'hypothalamus ventro-médian déclenche une lipolyse au travers de l'utilisation de la masse adipeuse périphérique [2]. Vraisemblablement cette lipolyse par l'activation de la voie sympathique conduit à une réduction du comportement alimentaire [3]. La situation est bien moins claire pour l'homme chez qui des effets néfastes ont été

décrits incluant notamment des attaques de panique et des modifications mnésiques [4]. L'insertion d'électrodes de grande taille (relativement au volume de l'hypothalamus) au travers du ventricule rend un positionnement précis de la stimulation problématique et peut expliquer une partie de ces effets néfastes. Plus récemment, une équipe de l'Université UCLA a présenté une étude sur 4 porcs miniatures implantés vs 4 animaux témoins [5]. Les résultats de cette dernière étude sont limités à 2 mois de suivi mais montrent une réduction du gain pondéral d'environ 20 % entre les deux groupes. Cependant, la forte variabilité individuelle rend difficile l'interprétation des résultats en l'état.

M. Claude JAFFIOL

Avez-vous mesuré le niveau des hormones d'origine digestive ou cérébrale au vu de vos expérimentations ?

Nous n'avons pas encore obtenu de résultats sur l'évolution des concentrations sériques des principales hormones impliquées dans la régulation du comportement alimentaire. La littérature souligne les effets marginaux de la stimulation chronique du nerf vague cervical gauche chez le rat sur la concentration des hormones clés contrôlant l'ingestion. Ainsi, Gil *et al.* [6-7] montrent-ils une augmentation modérée mais significative de la concentration de Ghrelin et une diminution de la concentration de leptine. Par contre, la stimulation unilatérale semble sans effet sur la concentration de Nesfatin. À l'inverse, Sobocki *et al.* [8], exposent une absence d'effet significatif sur la leptine chez le porc.

M. Daniel COUTURIER

Vos travaux font apparaître que l'obésité est principalement la conséquence d'un dérèglement de la sensibilité intestinale qui perturbe la satiété, d'un autre côté on insiste depuis ces dernières années sur le rôle du microbiote intestinal dans l'obésité. Peut-on rapprocher ces deux abords physiopathologiques de l'obésité ?

Diverses équipes dont la mienne ont montré récemment l'implication d'une réduction de la sensibilité intestinale, vagale notamment, dans le décours de l'obésité [9, 10]. Ainsi, chez l'homme comme chez le porc, un régime riche en lipides réduit-il la sensibilité duodénale à ces mêmes composés réduisant par conséquence les signaux de satiété en provenance du tube digestif vers le cerveau. Cette désensibilisation est rapide et survient après deux semaines de régime riche en lipides. De façon connexe, la modification de la flore intestinale produite par ce même régime conduit par divers mécanismes à une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale [11]. Cet accroissement permet aux composés lipidiques d'atteindre plus aisément les structures primaires de détection localisées sous la muqueuse. Rendre sa compétence à la muqueuse est donc une cible thérapeutique de choix dans ce contexte pathologique.

M. Pierre CORVOL

Quelle est la participation éventuelle de l'intestin terminal dans les phénomènes de satiété d'origine centrale ?

Il existe de nombreuses preuves expérimentales montrant l'existence d'un frein iléal induit par l'exposition de la muqueuse à des lipides, des glucides ou des protéines [12].

L'activation de ce frein déclenche une réduction de la motricité digestive et de l'évacuation de l'estomac. L'impact sur la prise alimentaire est plus limité. Elle n'a pu être objectivé que pour une perfusion de lipides directement dans l'intestin terminal [13]. Par contre l'administration orale de lipides même protégés de la dégradation reste sans effet significatif [14].

M. Jean-Yves LE GALL

Vos résultats ont été obtenus sur une variété de porcs à fond génétique particulier. Peuvent-ils être étendus à l'ensemble des « races » de porcs ?

Mes résultats ont été obtenus sur trois races de porcs miniatures : Gottingen, Pittman Moore et Yucatan. Les données en ma possession ne me permettent pas actuellement d'identifier un effet significatif de la race. L'extension de mes données à l'ensemble des « races » de porcs est donc valide en première approche.

M. Jean-François ALLILAIRE

On sait que chez l'homme, le tube digestif est, après le cerveau, l'organe le plus riche en récepteurs 5-HT de l'organisme. Est-ce aussi le cas chez le porc ?

Ma question annexe est : l'hypofrontalité chez le porc est-elle liée à un dysfonctionnement sérotoninergique directement ou indirectement comme vous l'avez évoqué via une médiation dopaminergique ? (Impact sur le striatum ventral et/ou dorsal ?)

Le porc est la seule espèce mammalienne avec l'homme exprimant le récepteur 5HT₄ sur les neurones digestives cholinergiques et à ce titre sert d'espèce modèle pour le développement de nombreuses molécules sérotoninergiques à visée digestive [15]. Il exprime également des récepteurs 5HT_{2a} et 5-HT_{2c} dans les mêmes structures cérébrales que l'homme [16]. Cette particularité permet d'utiliser le porc pour développer les modèles pharmacocinétiques nécessaires à la quantification par tomographie positronique de la densité des récepteurs chez l'homme [17]. La réduction du métabolisme du glucose au niveau préfrontal chez le porc et l'homme obèse procède plus d'une modification de la densité des récepteurs à la dopamine qu'à la sérotonine. En effet, un déficit de la disponibilité en récepteurs D₂/D₃ est-il objectivé chez l'obèse par TEP [18]. Par contre, de façon surprenante, le transporteur striatal de la dopamine reste inchangé chez l'obèse [19]. Ces résultats contradictoires, en dépit du nombre important de patients impliqués dans chaque étude, militent en faveur d'une étude contrôlée chez l'animal modèle rendu obèse à l'aide d'un régime alimentaire unique.

M. Jean-Pierre OLIÉ

La littérature a mentionné que les boulimies orientées vers les aliments sucrés pourraient être liées à un déficit en sérotonine à la différence des boulimies à orientation salée.

L'équilibration des choix alimentaires de l'animal après stimulation du pneumogastrique est-elle corrélée à un facteur humoral identifié ?

Les modifications des préférences alimentaires au cours de la stimulation chronique des troncs vagues sont inattendues. L'implication d'une neuromodulation du noyau parabrachial est actuellement la piste la plus prometteuse. En effet, il se comporte comme un relais essentiel dans le réseau neuronal émergent des noyaux du complexe vagal dorsal [20]. À ce titre, son métabolisme est altéré par la stimulation vagale chronique ainsi que le montre l'imagerie positronique. En outre, son rôle est central dans les fonctions associées à la gustation et aux préférences alimentaires [21, 22].

M. Claude-Henri CHOUARD

Les récepteurs de la muqueuse digestive sensibles aux graisses sont-ils d'aspect et de localisation différents des récepteurs sensibles aux sucres et ne peuvent-ils être considérés comme des bourgeons du goût ?

Il existe une identité entre les récepteurs des bourgeons du goût présents sur la langue et ceux découvert dans l'estomac, l'intestin grêle et le pancréas. Ces récepteurs indépendamment de leurs localisations détectent les goûts salé, sucré, umami et lipidique [23]. Chez l'homme sain, les récepteurs du goût transmettent des signaux qui contrôlent la sécrétion des hormones digestives et l'expression de transporteurs pour certains nutriments afin de maintenir l'homéostasie du métabolisme du glucose. Chez le malade, des adaptations de la sensibilité de ces récepteurs et de leurs voies de signalisation peuvent affecter la physiologie digestive et le métabolisme. L'ensemble de ces récepteurs est différent de ceux présentés dans mon article. En effet, alors que les récepteurs au goût sont localisés au niveau muqueux, les récepteurs aux nutriments qui projettent vers les noyaux dorsaux du nerf vague sont eux situés en position sous muqueuse. Ils sont directement sensibles à la sécrétion paracrine de 5HT et de CCK en provenance de la cellule entérochromaffine qui agit comme intermédiaire de détection [24].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA DISCUSSION

- [1] MORGANE, P.J. — Distinct « feeding » and « hunger motivating » systems in the lateral hypothalamus of the rat. *Science (New York, NY)*, 1961, 133(3456), 887-888.
- [2] RUFFIN, M., & NICOLAÏDIS S. — Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Research*, 1999, 846(1), 23-29.
- [3] THORNHILL, J., & HALVORSON, I. — Intrascapular brown adipose tissue (IBAT) temperature and blood flow responses following ventromedial hypothalamic stimulation to sham and IBAT-denervated rats. *Brain Research*, 1993, 615(2), 289-294.
- [4] WILENT, W. B., OH, M. Y., BUETEFISCH, C. M., BAILES, J. E., CANTELLA, D., ANGLE, C., & WHITING, D. M. — Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. *J. Neurosurg.*, 2010, 112(6), 1295-1298.
- [5] MELEGA, W. P., LACAN, G., GORGULHO, A. A., BEHNKE, E. J., & DE SALLES, A. A. F. — Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model. *PLoS ONE*, 2012, 7(1), e30672.

- [6] GIL K., BUGAJSKI A., KURNIK M., & THOR P. — Electrical chronic vagus nerve stimulation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats fed high-fat diet. *Neuro Endocrinology Letters*, 2013, 34(4), 314-321.
- [7] GIL K., BUGAJSKI A., & THOR P. — Electrical vagus nerve stimulation decreases food consumption and weight gain in rats fed a high-fat diet. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2011, 62(6), 637-646.
- [8] SOBOCKI J., FOURTANIER G., ESTANY J., & OTAL P. — Does vagal nerve stimulation affect body composition and metabolism? Experimental study of a new potential technique in bariatric surgery. *Surgery*, 2006, 139(2), 209-16.
- [9] BOYD K. A., O'DONOVAN D. G., DORAN S., WISHART J., CHAPMAN I. M., HOROWITZ M., & FEINLE C. — High-fat diet effects on gut motility, hormone, and appetite responses to duodenal lipid in healthy men. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2003, 284(2), G188-96.
- [10] BLIGNY D., BLAT S., CHAUVIN A., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Reduced mechanosensitivity of duodenal vagal afferent neurons after an acute switch from milk-based to plant-based diets in anaesthetized pigs. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2005, 56 Suppl 3, 89-100.
- [11] DUCA F. A., SAKAR Y., & COVASA M. — The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24(10), 1663-1677.
- [12] MALBERT C.H. — The ileocolonic sphincter. *Neurogastroenterology and Motility*, 2005, 17 Suppl 1, 41-49.
- [13] CUCHE G., CUBER J. C., & MALBERT C.H. — Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2000, 279(5), G925-30.
- [14] SHIN H.S., INGRAM J.R., MCGILL A.-T., & POPPITT S.D. — Lipids, CHOs, proteins: can all macronutrients put a “ brake ” on eating? *Physiology & Behavior*, 2013, 120, 114-123.
- [15] PRIEM E. K. — Predominant mucosal expression of 5-HT 4(+h)receptor splice variants in pig stomach and colon. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2013, 19(24), 3747.
- [16] ETTRUP A., HOLM S., HANSEN M., WASIM M., SANTINI M.A., PALNER M., et al. — Preclinical Safety Assessment of the 5-HT_{2A} Receptor Agonist PET Radioligand [11C]Cimbi-36. *Molecular Imaging and Biology : MIB : the Official Publication of the Academy of Molecular Imaging*, 2013, 15(4), 376-383.
- [17] FINNEMA S.J., STEPANOV V., ETTRUP A., NAKAO R., AMINI N., SVEDBERG M., et al. — Characterization of [11C]Cimbi-36 as an agonist PET radioligand for the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the nonhuman primate brain. *NeuroImage*, 2014, 84(C), 342-353.
- [18] MICHAELIDES, M., THANOS, P. K., KIM, R., CHO, J., ANANTH, M., WANG, G.-J., & VOLKOW, N.D. — PET imaging predicts future body weight and cocaine preference. *Neuro-Image*, 2012, 59(2), 1508-1513.
- [19] VAN DE GIESSEN, E., HESSE, S., CAAN, M. W. A., ZIENTEK, F., DICKSON, J. C., TOSSICI-BOLT, L., et al. — No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: A multi-center European study in healthy volunteers. *NeuroImage*, 2013, 64(C), 61-67.
- [20] BERTHOUD, H.-R. — Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterology and Motility*, 2008, 20 Suppl 1, 64-72.
- [21] ARORA, S., & ANUBHUTI. — Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity — A review. *Neuropeptides*, 2006, 40(6), 375-401.
- [22] DE ARAUJO I. E. — Gustatory and Homeostatic Functions of the Rodent Parabrachial Nucleus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1170(1), 383-391.

- [23] DEPOORTERE I. — Taste receptors of the gut: emerging roles in health and disease. *Gut*, 2013, 63(1), 179-190.
- [24] KENTISH S., LI H., PHILP L. K., O'DONNELL T. A., ISAACS N. J., YOUNG R. L., *et al.* — Diet-induced adaptation of vagal afferent function. *The Journal of Physiology*, 2012, 590(Pt 1), 209-221.

COMMUNICATION

Conséquences de la nutrition périnatale sur le développement

MOTS-CLÉS : TROUBLES NUTRITIONNELS DU FŒTUS. PHÉNOMÈNES PHYSIOLOGIQUES NUTRITIONNELS CHEZ LE NOURRISSON

Effects of perinatal nutrition on developmental outcomes

KEY-WORDS (Index Medicus): FETAL NUTRITION DISORDERS. INFANT NUTRITIONAL PHYSIOLOGICAL PHENOMENA

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

Jean-Michel HASCOËT *

RÉSUMÉ

Le caractère multifactoriel de la croissance périnatale où les facteurs environnementaux viennent moduler les potentialités génétiques est désormais bien établi. La qualité de la nutrition fœtale anténatale, dépendant de la nutrition maternelle mais aussi de certains facteurs environnementaux comme le tabac, influence significativement le développement de l'enfant. Après la naissance, il apparaît que les recommandations nutritionnelles classiques, en particulier pour l'enfant né prématurément, qui privilégient la tolérance nutritionnelle, ne sont peut-être plus adaptées. Elles entraînent un déficit protéino-calorique responsable d'une restriction de croissance post-natale que l'on essaye ensuite de rattraper avec une surcharge nutritionnelle relative, non dénuée d'effets secondaires. Les études actuelles introduisent le concept de périodes critiques où la qualité de l'apport nutritionnel pourrait modifier le devenir développemental des enfants. Tous ces éléments ouvrent des perspectives de prévention des pathologies de l'âge adulte d'origine développementale.

SUMMARY

The multifactorial nature of perinatal growth is now well established. The perinatal environment modulates each infant's genetic potential. Antenatal nutrition is dependent on

* Néonatalogie, Maternité Régionale Universitaire A. Pinard, 10 rue du Dr Heydenreich, et Équipe d'Accueil 3450 Université de Lorraine — 54000 Nancy ;
e-mail : jm.hascoet@maternite.chu-nancy.fr

Tirés-à-part : Professeur Jean-Michel HASCOËT, même adresse

Article reçu le 8 janvier 2013, accepté le 8 avril 2013

maternal nutrition and is also subject to environmental factors such as tobacco smoke, which can significantly impact infant development. Current neonatal nutritional guidelines, aimed primarily at ensuring good nutrient tolerance, may no longer be optimal. Indeed, they can lead to malnutrition and growth retardation, and attempts to “catch up” through increased protein and calorie intake may have unwanted effects. Current data point to critical time windows during which nutritional optimization might improve infant development. New approaches could help to prevent adult diseases of developmental origin.

ASPECT MULTIFACTORIEL DE LA CROISSANCE PÉRINATALE

Depuis une vingtaine d'années, le versant inné de la croissance fœtale et néonatale a été bien identifié permettant de différencier les enfants avec restriction de croissance fœtale de ceux ayant simplement une petite taille constitutionnelle [1]. La reconnaissance des potentialités génétiques de la croissance repose sur des paramètres comme la taille et le poids pré gestationnels de la mère, son âge, mais aussi le sexe de l'enfant, le rang de naissance et son âge gestationnel [2]. Plus récemment, la possibilité d'une reprogrammation fœtale d'origine épigénétique a été découverte, grâce à des travaux de recherche en épidémiologie mettant en évidence les origines développementales de certaines maladies de l'adulte telles que l'insuffisance coronaire, l'hypertension artérielle, le diabète de type II, le syndrome métabolique, l'obésité et l'insuffisance rénale chronique [3, 4]. On estime qu'environ 8 % soit plus de 60 000 enfants, prématurés ou non, sont exposés à cette situation chaque année en France. Ce problème est devenu une thématique de recherche du fait de son impact en Santé Publique. Une séance thématique de l'Académie nationale de médecine a ainsi récemment fait la synthèse des connaissances dans ce domaine, en précisant que des modèles évaluant les conséquences de la restriction de croissance anténatale ont pu être reproduits expérimentalement [5]. En pratique, nous nous trouvons devant un dilemme avec ces enfants de petit poids de naissance, entre favoriser un rattrapage de croissance et lutter contre le risque d'obésité. Le rôle de la nutrition maternelle, parmi les déterminants de ces pathologies chroniques, a d'abord été évoqué par l'observation des effets à long terme de la malnutrition maternelle durant la période fœtale [6]. Il est ensuite apparu que les conditions nutritionnelles maternelles jouaient un rôle majeur dans la croissance fœtale et la susceptibilité aux pathologies chroniques, décrites en épidémiologie, tant par l'aspect quantitatif que qualitatif des macro- ou micronutriments absorbés par la future mère [7]. Ces observations ouvrent des perspectives de prévention des pathologies chroniques évoquées, dès la période périnatale.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

Intriqués avec les éléments nutritionnels, d'autres facteurs, toxiques ou environnementaux, peuvent être déterminants lors de la grossesse. Ceux-ci influencent la programmation fœtale d'une part mais aussi la plasticité développementale, c'est-

à-dire les capacités d'adaptation du fœtus à son environnement [6, 8]. Ainsi par exemple, le rôle du tabagisme maternel est incriminé par l'étude épidémiologique de deux cohortes évaluant la relation entre le tabagisme maternel et paternel, sur la croissance de la descendance avec un suivi à 3, 12, 24 et 48 mois [9]. Les résultats de cette étude montrent que le tabagisme maternel est non seulement associé à un retard de croissance intra-utérin mais que, dès l'âge de 3 mois, les enfants de mères fumeuses ont un index de masse corporelle significativement plus élevé que les enfants nés de mères non fumeuses. Le tabagisme maternel est ainsi associé à un risque accru d'obésité secondaire précoce, paradoxal chez des enfants nés hypotrophes [9]. Le tabagisme maternel semble aussi responsable de perturbations épigénétiques qui vont bien au-delà du problème nutritionnel [10] ou vasculaire induit par la nicotine. Cette dernière entraîne une hypoperfusion fœtale par augmentation des résistances vasculaires placentaires sur le versant fœtal [11], mais aussi des altérations structurelles des villosités placentaires [12]. Par ailleurs, dans une étude de 750 enfants nés de 731 mères représentatives d'une population de 4 439 femmes ayant accouché à la Maternité régionale universitaire A. Pinard de Nancy, nous avons montré que la prévention devait également concerner les pères [13]. En effet, si la moitié des mères fument lorsque le père fume aussi, 9 % des futures mamans seulement exposent leur fœtus au tabac si le père ne fume pas. Par ailleurs, la moitié des fumeuses a réussi à arrêter le tabac pendant la grossesse si le père ne fumait pas contre seulement 29 % ($p = 0,012$) si le père fumait. Enfin, l'analyse logistique a montré que le tabagisme du père était un facteur associé au risque de prématurité dans cette population ($OR = 1,68 [0,92-3,06]$) [13]. De même, si l'impact d'une hypoxie chronique lié à une résidence en haute altitude a depuis longtemps été associé à une baisse significative du poids de naissance, une étude récente a mis en évidence des mécanismes d'adaptation à cet environnement [14]. Cette étude, réalisée en Bolivie, a comparé trois groupes de femmes dont les parents et grands parents étaient d'origine andine, européenne ou métis. Cette étude a montré que si la naissance en altitude (La Paz ou Oruro à 3 200-4 100m) était associée à une baisse du poids de naissance quel que soit le groupe concerné, par rapport à une naissance à basse altitude (Santa Cruz à 416 m), le groupe andin présentait significativement moins de retard de croissance intra-utérin après prise en compte des pathologies maternelles confondantes (13 % vs. 16 % et 33 %, $p < 0,01$, respectivement) lorsque la naissance se produisait en haute altitude [14].

INFLUENCE DE LA NUTRITION POSTNATALE SUR LE DÉVELOPPEMENT

Après la période anténatale, la question qui se pose concerne le rôle de la nutrition et de la croissance postnatale précoce sur le développement ultérieur des enfants, a fortiori si ceux-ci sont nés prématurés et/ou hypotrophes. Peut-on espérer prévenir l'apparition, ou au moins diminuer ou retarder le risque de survenue d'anomalies du développement à long terme, en optimisant la nutrition précoce de ces enfants ?

Singhal et Coll. ont évalué la pression artérielle à 6-8 ans chez 153 enfants nés à terme, hypotrophes, et inclus dans une étude de cohorte où ils étaient tirés au sort entre une alimentation standard et une alimentation enrichie par 28 % de ration protéique supplémentaire. Ils ont observé une pression artérielle moyenne et diastolique significativement plus élevée dans le groupe ayant eu une alimentation enrichie en période néonatale. Ainsi, dans cette étude, un gain pondéral plus rapide en période postnatale précoce était associé à une tension artérielle plus élevée à l'âge de 6-8 ans [15].

Ehrenkrantz et coll. ont évalué le devenir neuro-développemental et les capacités cognitives à moyen terme d'un groupe de 600 grands prématurés et prématurés hypotrophes de 501 à 1 000 g à la naissance. Ils ont établi une relation statistique significative entre la cinétique de croissance, évaluée tout au long de l'hospitalisation, et le devenir psychomoteur entre 18 et 22 mois d'âge corrigé [16]. Dans cette étude, un gain pondéral moyen > 18 g/j et une croissance de périmètre crânien $> 0,9$ cm/semaine étaient associés à une meilleure croissance, une moindre fréquence de paralysies d'origine cérébrale, et à de meilleurs scores aux tests psychométriques de Bayley II [16]. Bien que signalant les limites de leur étude, les auteurs concluent que la cinétique de croissance précoce devrait être surveillée très étroitement : en cas de fléchissement des courbes en dessous de certains seuils, une réévaluation de l'apport protéino-calorique devrait être effectuée et celui-ci probablement optimisé [16]. Cette étude souligne l'importance d'une meilleure surveillance des enfants, prématurés ou non, quand à leur croissance. Si on suit les conclusions des auteurs, peut-on spéculer qu'en améliorant la croissance par un apport nutritionnel accru, on pourrait également améliorer le développement neuro-cognitif des enfants ? En fait, la situation est beaucoup plus complexe. D'une part, dans l'étude d'Ehrenkrantz, les auteurs reconnaissent eux-mêmes qu'il existe un biais de confusion puisque les enfants les moins malades sont ceux qui ont la meilleure croissance. Il semble donc plus s'agir d'une association non causale que d'un lien direct. Néanmoins, plusieurs travaux dont l'étude de Cormack et coll. [17] ont mis en évidence une relation positive entre l'apport protéique très précoce et le devenir à moyen terme des enfants. Dans cette étude, les auteurs ont ainsi évalué 2 cohortes comparables de 40 nouveau-nés très prématurés de 27 semaines d'âge gestationnel moyen, et de poids de naissance $< 1\,500$ g, recevant respectivement 3,2 g/Kg.j et 2,4 g/Kg.j de protéines pendant la première semaine de vie. Les résultats ont montré que les enfants ayant reçu une quantité plus élevée de protéines avaient un meilleur développement psychomoteur évalué par le score de Bayley III à 18 mois que les autres [17]. En revanche, tant les études de Barker sur la plasticité développementale que l'étude de Matijasevich sur l'impact du tabagisme parental ont montré qu'un apport nutritionnel excessif chez des nouveau-nés ayant subi une reprogrammation épigénétique de par la confrontation avec un environnement potentiellement hostile, pouvait conduire rapidement à l'obésité [3, 9]. Nous nous trouvons donc bien devant un dilemme : certaines études montrent qu'il faudrait augmenter les apports protéino-caloriques en période néonatale mais d'autres démontrent qu'un apport

nutritionnel excessif, dont le niveau reste à définir, aurait des conséquences délétères sur le devenir à long terme de ces enfants.

RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES POUR LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ : CONCEPT DE DÉFICIT CUMULÉ

Une partie de la réponse se trouve peut-être dans l'observation des conséquences des recommandations nutritionnelles chez l'enfant de petit poids de naissance, introduisant le concept de « déficit cumulé ». Embleton et coll. ont ainsi observé de manière longitudinale les conséquences des recommandations nutritionnelles actuelles sur la croissance, en la comparant aux apports théoriques recommandés de 120 Cal/Kg/j et de 3 g/Kg/j de protéines, considérés comme le niveau permettant d'obtenir une croissance proche de celle qu'auraient eu les enfants s'ils étaient restés *in utero* [18]. Cette étude observationnelle a concerné 105 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel ≤ 34 semaines, et de poids de naissance moyen ≤ 1750 g. Les apports nutritionnels et la croissance ont été recueillis quotidiennement. Les auteurs ont calculé le déficit cumulé en énergie et en protéines par rapport à la cible nutritionnelle. Ils ont observé que cette cible n'était quasiment jamais atteinte avant la fin de la première semaine de vie, entraînant un déficit cumulé de l'ordre de 406 et 335 Cal/Kg chez les nouveau-nés ≤ 30 semaines et ≥ 31 semaines de gestation respectivement. De même, le déficit cumulé en apport protéique était de 12 et 22 G/Kg respectivement. Au bout de 5 semaines de vie, ce déficit cumulé était de 813 Cal/Kg et 382 Cal/Kg chez les enfants nés avant ou après 31 semaines de gestation, avec un déficit protéique cumulé de 23 et 13 G/Kg respectivement. Les conséquences sur la croissance étaient un déficit pondéral d'1,14 et 0,82 déviations standard à la moyenne, exprimée en z-score, par rapport au poids de naissance, donc plus marquée chez les enfants les plus immatures et les plus vulnérables [18]. Cette observation démontre que les recommandations actuelles, fondées sur une volonté de tolérance maximale des apports nutritionnels parentéraux, et par une introduction lente et progressive des nutriments, est directement associée au retard de croissance post natal, observé chez plus de la moitié des anciens prématurés, eutrophiques à la naissance [19]. En effet, une nutrition parentérale précoce plus *agressive* fait craindre une intolérance glucidique et des altérations du métabolisme des acides aminés, tant que l'adaptation endocrinienne à la vie extra-utérine n'est pas installée, en particulier la sécrétion d'insuline et la néoglucogénèse [20]. Par ailleurs, une augmentation trop rapide de l'alimentation orale peut contribuer à la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante [21].

Toutefois, un des progrès les plus marquants des années 2000 en Néonatalogie a été la diffusion systématique de la maturation par corticostéroïdes anténatals. Cette maturation dont l'objectif premier était de diminuer l'incidence et la sévérité des détresses respiratoires du prématuré permet en fait d'obtenir une maturation non spécifique de tout le système enzymatique de l'organisme. Objectivement, les

nouveau-nés sont globalement moins malades à la naissance, à âge gestationnel comparable, et leur adaptation à la vie extra-utérine apparaît significativement plus rapide. De ce fait, Senterre et Rigo ont proposé d'augmenter les apports nutritionnels précoces des nouveau-nés prématurés pariant sur une amélioration de leur tolérance nutritionnelle [22]. Dans une étude observationnelle, ils ont ainsi évalué 84 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel de $27,8 \pm 1,3$ semaines et de poids de naissance de 978 ± 156 g. En augmentant les apports protéino-énergétiques dès le premier jour de vie, ils ont pu réduire le déficit cumulé décrit par Embleton, réussissant à stabiliser la perte pondérale dès le 3^e jour de vie, autour de 0,6 z-score. Ils ont également observé une tolérance glucidique et digestive tout à fait satisfaisante, en introduisant l'alimentation orale dès la naissance. Cette observation pourrait permettre, si son intérêt était confirmé, de modifier l'attitude qui consiste à accepter un déficit nutritionnel et de la croissance précoce dans un souci de tolérance, qui n'est peut-être plus autant justifié depuis la maturation anténatale des nouveau-nés prématurés. Dans un second temps, l'attitude consistant à apporter une surcharge relative en nutriments pour essayer de rattraper ce déficit initial iatrogène pourrait être évitée. Cette attitude est d'autant moins justifiée que dans une étude de suivi longitudinal à 4 ans de 119 enfants nés très prématurés [23], nous avons récemment montré qu'une taille et un poids redevenus normaux à 4 ans pouvaient être associés à une tension artérielle systolique et diastolique légèrement plus élevées par rapport aux enfants restés petits à cet âge, c'est-à-dire en dessous d'une déviation standard (99,7/57,3 versus 94,0/52,8 mmHg (Systolique/Diastolique) respectivement, $p < 0,001$). Ces enfants semblent également exposés à un risque accru de glomérulosclérose puisque 19,3 % d'entre eux contre 6,8 % des enfants restés avec une taille inférieure à une déviation standard ($p = 0,04$), avaient un taux de microalbuminurie supérieur au seuil de 2 mg/mmol. Un rattrapage staturo-pondéral à 4 ans, faisant suite à un déficit cumulé initial, ne semble donc pas être le garant d'une bonne évolution chez ces enfants. À noter qu'avec la maturation par corticostéroïdes anténatals, la tolérance digestive est bien plus rapide et autorise une introduction quantitativement significative dès la naissance, améliorant ainsi la croissance ultérieure. Toutefois, il convient de se rappeler que le lait de femme n'est pas assez riche pour répondre aux besoins nutritionnels des prématurés et doit être enrichi en compléments adaptés [24]. Ce complément était traditionnellement standardisé en se basant sur des moyennes théoriques de composition du lait de femme, spéculant sur le fait que les variations éventuelles devaient être marginales. Mac Leod et coll. ont montré que ce postulat était inexact puisque la variabilité de la composition du lait de femme est en fait importante avec des valeurs pour les protéines de 16,6 g/L [13,4-27,6 g/L] (médiane [mini-maxi]) [25]. Dans cette étude, la croissance postnatale était directement corrélée à l'apport protéique réel reçu par les enfants. Il est donc important de compléter le lait de femme de façon spécifique et adaptée à sa composition réelle. Enfin, l'auxologie n'est pas le seul facteur à prendre en compte pour le bien être des enfants. Il nous faut désormais étudier soigneusement les modalités du rattrapage éventuel, peut-être en ayant réduit le déficit initial, pour bien comprendre cette évolution, ajuster la nutrition et améliorer leur déve-

loppement à long terme. Des études scientifiquement bien construites sont désormais nécessaires pour pouvoir conclure formellement.

CONCLUSION

Ces travaux introduisent le concept de période critique où la qualité de l'apport nutritionnel pourrait modifier le devenir développemental des enfants. On peut ainsi définir trois fenêtres d'intervention. La période embryonnaire où l'environnement est crucial pour l'expression des potentialités du phénotype [26, 27]. Il s'agit ici d'optimiser la nutrition périconceptionnelle. La deuxième période concerne le développement fœtal où l'apport nutritif materno-fœtal semble jouer un rôle essentiel pour un développement harmonieux du fœtus [28] et son orientation vers une trajectoire de croissance et un développement optimaux. La prévention du tabagisme joue ici un rôle synergique très important pendant cette période. Enfin, la nutrition post-natale précoce doit pouvoir être optimisée évitant ce paradoxe d'un retard nutritionnel accepté, suivi d'une surcharge nutritionnelle pour rattraper le déficit initial, mais pouvant conduire à l'obésité. On peut rappeler ici que la Nature elle-même a *prévu* que le colostrum, produit par la maman pendant les dix premiers jours suivant l'accouchement, soit significativement plus riche en protéines, avec un taux moyen au moins deux fois plus élevé [29], que le lait de croissance mature qui suit cette période initiale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MAMELLE N., BONIOL M., RIVIÈRE O., *et al.* — Identification of newborns with Fetal Growth Restriction in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur. J. Pediatr.* 2006, 165, 717-25.
- [2] MAMEMME N., COCHET V., CLARIS O. — Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol. Neonat.*, 2001, 80, 277-85.
- [3] BARKER D.J.P., OSMOND C., KAJANTIE E., ERIKSSON J.G. — Growth and chronic disease findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann. Hum. Biol.*, 2009, 36, 445-58.
- [4] BARKER D.J., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., *et al.* — Fental nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993, 341, 938-41.
- [5] SALLE B., CREPIN G., *et al.* — Séance thématique sur les déterminants périnataux de la santé, sur la pathologie de l'enfant et de l'adulte. Le rôle de la nutrition fœtale et néonatale. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2011, 195, 475-530.
- [6] CHAVATTE-PALMER P., AL GUBORY L.K., PICONE O., HEYMAN Y. — Nutrition maternelle: incidence sur la fertilité de la descendance et importance de la période périconceptionnelle pour le long terme. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2008, 36, 920-9.
- [7] GICQUEL C., EL-OSTA A., LE BOUC Y. — Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 22, 1-16.

- [8] SANTOS F., DEAN W. — Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction*, 2004, 127, 643-51.
- [9] MATIJASEVICH A., BRION M.J., MENEZES A., *et al.* — Maternal smoking during pregnancy and offspring growth in childhood: 1993 and 2004 Pelotas Cohort studies. *Arch. Dis. Child*, 2011, 96, 519-25.
- [10] SUTER M.A., ANDERS A.M., AAGAARD K.M. — Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Mol. Hum. Reprod.*, 2013, 19, 1-6.
- [11] MORROW R.J., RITCHIE J.V.V., BULL S.B. — Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 159, 1069-71.
- [12] MOCHIZUKI M., MARUI T., MASUKO K. — Mechanism of foetal growth retardation caused by smoking during pregnancy. *Acta Physiol. Hung.*, 1985, 65, 295-304.
- [13] FORGES T., HASCOËT J.M., MONCEAU E., JUDLIN P., VIEUX R. — Paternal smoking impact on maternal smoking and perinatal outcome. *E-PAS*, 2011, 1150.7.
- [14] JULIAN C.G., VARGAS E., ARMAZA J.F., *et al.* — High-altitude ancestry protects against hyposia-associated reductions in fetal growth. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2007, 92, 372-7.
- [15] SINGHAL A., COLE T.J., FEWTRELL M., *et al.* — Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*, 2007, 115, 213-20.
- [16] EHRENKRANZ R.A., DUSICK A.M., VOHR B.R., *et al.* — Growth in the Neonatal Intensive Care Unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 2006, 117, 1253-61.
- [17] CORMACK B.E., BLOOMFIELD F.H., DEZOETE A., KUSCHEL C.A. — Does more protein in the first week of life change outcomes for very low birthweight babies? *J. Pediatr. Child Health*, 2011, 47, 898-903.
- [18] EMBLETON N.E., PANG N., COOK R.J. — Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*, 2001, 107, 270-73.
- [19] MUCIGNAT V., DE MONTGOLFIER-AUBRON I., GRILLON C., *et al.* — Retard de croissance postnatal du grand prématuré: fréquence et facteurs de risque. *Arch. Pediatr.*, 2003, 10, 313-9.
- [20] GLUCKMAN P.D., SIZONENKO S.V., BASSETTE N.S. — The transition from fetus to neonate — an endocrine perspective. *Acta Paediatr. Suppl.*, 1999, 88, 7-11.
- [21] FANARO S. — Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2012, 25, 54-6.
- [22] SENTERRE T., RIGO J. — Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.*, 2012, 101, e64-70.
- [23] VIEUX R., HASCOËT J.M., FRANCK P., GUILLEMIN F. — Increased Albuminuria in 4-Year-Old Preterm-Born Children with Normal Height. *J. Pediatr.*, 2012, 160, 923-8.
- [24] AGOSTINI C., BUONOCORE G., CARNIELLI V.P., *et al.* — Enteral nutrient supply for preterm infants : commentary from teh European Society on Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, 50, 85-91.
- [25] MCLEOD G., SHERRIFF J., NATHAN E., *et al.* — Four-week nutritional audit of preterm infants born < 33 weeks gestation. *J. Pediatr. Child Health*, 2012, doi: 10.1111/jpc.12013 [*Epub ahead of print*].
- [26] FLEMING T.P., KWONG W.Y., PORTER R., *et al.* — The embryo and its future. *Biol. Reprod.*, 2004, 71, 1046-54.

- [27] McMILLEN I.C., McLAUGHLIN S.M., MUHLHAUSLER B.S., *et al.* — Developmental Origins of Adult Health and Disease: The Role of Periconceptional and Foetal Nutrition. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, 102, 82-9.
- [28] GODFREY K.M. — The Role of the Placenta in Fetal Programming — A Review. *Placenta*, 2002, 23, S20-7.
- [29] WU Z.C., CHIJANG C.C., LAU B.H., *et al.* — Crude protein content and amino acid composition in Tawanese hyman milk. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2000, 46, 246-51.

DISCUSSION

M. Gilles CRÉPIN

Avez-vous identifié ou exploré des marqueurs biologiques liés à l'évolution de la grossesse (hormones de croissance...) ?

L'allaitement maternel reste-t-il le meilleur aliment des nouveau-nés ? (prématurés, retard de croissance intra-utérin)

Pour les deux cohortes présentées ici, nous n'avons pas exploré de marqueur biologique pendant la grossesse. Pour la cohorte de grands prématurés, étudiés de façon longitudinale et prospective, nous avons recueilli les situations pathologiques de grossesse ayant conduit à la prématurité, y compris les toxiques comme le tabac.

La réponse à la deuxième question est simple : avantage au lait maternel, au plan qualitatif, dans tous les cas de figure. La qualité des nutriments permet une meilleure absorption et la tolérance alimentaire est également meilleure, avec une acquisition plus rapide de l'alimentation entérale complète. On observe, avec le lait maternel, une baisse d'incidence des entérocrites ulcéro-nécrosantes et une amélioration des indicateurs d'acquisition de l'immunité comme les IgA sécrétoires par exemple. La colonisation digestive avec une flore prédominante en bifidobactéries s'installe préférentiellement avec le lait maternel.

La seule réserve concerne la composition quantitativement insuffisante pour les besoins des nouveau-nés prématurés ou hypotrophes. C'est pourquoi des fortifiants adaptés sont ajoutés pour ces populations d'enfants, enrichissant le lait maternel en protéines, calories, phosphore, calcium et oligoéléments.

M. Jean-Daniel SRAER

La glomérulosclérose est-elle histologiquement documentée ?

Les prématurés sont-ils suivis par les néphrologues pour prouver l'existence de glomérulosclérose ?

Nous n'avons pas réalisé de biopsie rénale chez les enfants étudiés, considérant le geste trop invasif dans le contexte d'une recherche clinique. La fonction rénale a été évaluée sur les bilans sanguins et urinaires classiques avec prise en compte de l'augmentation de la micro albuminurie et de la bêta2microglobulinurie comme indicateurs d'un risque accru de glomérulosclérose.

Par ailleurs, les enfants sont suivis longitudinalement par M^{me} le Professeur Vieux, qui est néonatalogiste et néphropédiatre, investigateur principal de cette étude. Outre les résultats présentés à 5 ans, nous poursuivons le suivi longitudinal de cette cohorte qui a aujourd'hui 8 ans d'âge postnatal.

M. Jacques BATTIN

A-t-on des preuves que l'allaitement au lait maternel par rapport au lait artificiel protégerait des maladies allergiques ? Selon que l'enfant est né par voie naturelle ou par césarienne, le microbiote intestinal étant différent, cela a-t-il des conséquences sur le développement ?

Il existe des travaux bien documentés démontrant que les enfants nourris au lait de mère développent significativement moins de dermatite atopique que ceux nourris par des formules infantiles développées à partir de lait de vache. On peut citer ici, par exemple le travail de Kalliomaki et coll. publié dans *Journal of Allergy Clinic and Immunology* en 2001. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence pour les allergies respiratoires comme l'ont rappelé Murray et coll. en 2005.

Les différences observées en fonction de la voie d'accouchement sont effacées par la nature de l'alimentation qui prime sur l'établissement d'une flore prédominante en bifidobactéries. Les enfants alimentés au lait maternel ont une flore favorisant l'établissement de leur immunité et présentent moins d'infections digestives ultérieurement (diarrhées, gastro-entérites). Ils ont de ce fait un développement globalement légèrement meilleur que ceux nourris par des formules infantiles.

M. Pierre GODEAU

Un régime végétarien chez la mère peut-il induire un déficit protéique chez l'enfant prématuré ou non ?

Il a clairement été démontré que les régimes végétariens pendant la grossesse étaient source de carences variées pour la maman elle-même, du fait des besoins accrus liés à l'état de grossesse, et pour l'enfant. Des hypotrophies du même type que celles rencontrées en cas de dénutrition et des carences parfois sévères en vitamines, comme la vitamine B12 en particulier, ou des déséquilibres dans les profils d'acides aminés ou lipidiques des enfants ont été décrits. Ce type de régime est clairement à éviter de même que les régimes hypocaloriques à la mode dans certains milieux.

M. Pierre BÉGUÉ

Comment avez-vous abordé la surveillance rénale de ces nouveau-nés ? Y a-t-il un lien entre ceux qui sont atteints d'une glomérulosclérose rénale et ceux qui, plus tard, ont des reins de petite taille ?

Au plan biologique, les enfants ont été explorés par des bilans sanguins et urinaires de leur fonction rénale, de façon hebdomadaire pendant le premier mois de vie puis lors de bilans annuels. Il est établi que la taille des reins est proportionnelle au nombre d'unités néphroniques. De ce fait, on peut spéculer que la réserve fonctionnelle de ces enfants est

diminuée et que le risque d'insuffisance rénale à l'âge adulte est augmenté. En l'absence de contrôle histologique, il n'est pas possible d'aller plus loin dans les corrélations.

M. Jacques MILLIEZ

Existe-t-il une particularité de croissance post-natale pour les enfants nés de grossesse gémellaire ou triple ?

En dehors des situations pathologiques particulières avec déséquilibres hémodynamiques, il n'y a pas de particularité directement liée à la multiparité. En revanche, ces grossesses étant plus souvent incidentées de prématurité, on observe les mêmes troubles de croissance que chez tout prématuré, troubles que nous essayons de prévenir aujourd'hui comme je l'ai décrit dans mon exposé.

COMMUNICATION

Spécificité de la chirurgie de guerre et capacités du service de santé des armées

MOTS-CLÉS : MÉDECINE MILITAIRE. HÔPITAUX MILITAIRES. CHIRURGIE. TRAUMATOLOGIE

Specificities of war surgery, and capacities of the military health service

KEY-WORDS (Index medicus): MILITARY MEDICINE. HOSPITALS, MILITARY. SURGERY. TRAUMATOLOGY

Jacques de SAINT-JULIEN *, Yves AUROY **, François PONS ***

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

RÉSUMÉ

En s'appuyant sur les évolutions des conflits récents notamment afghan et sur les conditions de prise en charge des blessés dans la phase pré hospitalière sur le terrain, les auteurs à partir de l'étude de la mortalité évitable, justifient la spécificité des personnels engagés. La chirurgie de guerre, polyvalente par nature, devient une discipline originale du fait de la disparition de la spécialité de chirurgie générale dont elle était le pendant militaire. Ils insistent sur le rôle primordial des exsanguinations et sur leur prise en charge par trois stratégies : « damage control resuscitation », transfusion, réduction de la « golden hour » par des évacuations précoces. Dans ce but le nouveau Projet du Service de Santé des Armées recentre l'activité de celui-ci sur la traumatologie de guerre par une accentuation de la formation des équipes médico-chirurgicales engagées à tous niveaux et par une ouverture formalisée de ses structures sur le secteur de la santé publique.

SUMMARY

In view of the recent evolution of military conflicts, particularly in the Afghan theater, and the conditions in which wounded warriors are managed in the field prior to hospitalization,

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

** Direction Centrale du Service de Santé des Armées

*** Chaire de Chirurgie appliquée aux armées

Tirés-à-part : Professeur Jacques de SAINT-JULIEN

Article reçu le 10 avril 2013, accepté le 27 mai 2013

the authors examine the technical specificities of medical teams, based on studies of avoidable mortality. War surgery has become a separate specialty, following the disappearance in France of the general surgical specialty, of which it was the military counterpart. The authors stress the role of hemorrhaging and its treatment, based on three strategies: damage control resuscitation, blood transfusion, and early evacuation within the "golden hour". The French Armed Forces Health Service, in a new strategic plan, is refocusing its activity on war traumatology, through better education and training of medical-surgical teams and by opening up its scholarship structures to the French civilian public health service sector.

INTRODUCTION

La prise en charge du blessé de guerre est au centre de la mission du Service de Santé des Armées (SSA) et sa finalité, conformément aux indications du Livre blanc sur la défense et la sécurité nationale de 2008 : « *Protéger les forces est non seulement un impératif humain, mais aussi une nécessité stratégique pour préserver l'adhésion et la tactique pour assurer le succès... Le soutien santé est une obligation morale que l'État assume vis-à-vis de ses ressortissants, surtout lorsqu'ils sont confrontés à un risque accru* » [1]. Or l'évolution des conflits, la modification de la typologie des blessés et des moyens disponibles impliquent d'une part une analyse comparative des exigences contemporaines de la chirurgie de guerre et de ses spécificités avec les pratiques chirurgicales « civiles » usuelles, et d'autre part la mise en perspective de ces exigences avec l'organisation du cadre d'emploi (hôpital, formations médicales opérationnelles) et la formation des chirurgiens ; ensemble fournit par le Service de Santé des Armées. Des questions se posent : — la chirurgie de guerre est-elle spécifique ? — la formation des chirurgiens dans un cadre universitaire qui a fait disparaître la chirurgie générale est-elle pertinente ? — comment maintenir les compétences nécessaires pour permettre au SSA d'effectuer ses missions au bénéfice premier de la réduction des pertes humaines dans un environnement opérationnel militaire profondément transformé depuis la chute du mur de Berlin ? Répondre à ces questions est l'objectif de cette étude, basée sur une analyse des données de la littérature sur le conflit afghan.

Cette étude s'intéressera plus particulièrement aux blessés et à la mortalité évitable survenant dans la phase précédant une admission dans une formation médicale opérationnelle (structure de soins) sur le terrain quelle qu'en soit sa nature. Ces pertes humaines témoignent à la fois de la capacité létale des armes, des capacités de sauvetage au combat, d'extraction de la zone des contacts, d'évacuation des blessés et aussi de la performance technique des personnels [2]. La réduction de la mortalité, comme celle des séquelles des blessures au combat, résulte de la qualité des gestes effectués sur les blessés à chaque étape de la chaîne santé, chacune d'elle conditionnant la suivante dans le cadre général de la chirurgie de guerre.

LA CHIRURGIE DE GUERRE, UNE SPÉCIALITÉ ORIGINALE

La disparition de la chirurgie générale en tant que spécialité, réduite à un simple pré requis pour l'obtention du Diplôme d'Étude Spéciale de Chirurgie (décret du 22 déc. 2004), isole et spécialise de ce fait la chirurgie de guerre dont elle était proche par son caractère polyvalent. elle pose un problème de formation, il en est de même au Royaume-Uni, une étude menée par Broocks en 2009 [3] constate que 50 % des stagiaires en chirurgie de guerre ne sont pas impliqués dans la prise en charge chirurgicale de lésions hépatiques, 20 % n'exécuteront pas de splénectomie, seuls 25 % réaliseront une thoracotomie pour traumatisme. Cette singularité, par défaut, s'accroît au fil des acquis de l'expérience des récents conflits. Elle a transformé la chirurgie de guerre en une spécialité singulière en raison de nombreux facteurs :

La modification des conditions d'exercice

Les guerres frontales ont fait place à des opérations de type guérilla urbaine ou suburbaine intriquant les populations civiles locales, conflictualités contemporaines dites « asymétriques », ponctuées d'actes terroristes. Au cours de l'année 2010, 4 545 militaires français furent déployés en Afghanistan, dans le cadre d'un mandat multinational sous commandement de l'OTAN. L'objectif du SSA visait à faire bénéficier les blessés d'un niveau de soins le plus proche de celui offert sur le territoire métropolitain. Cette volonté impliquait la résolution d'enjeux complexes : réduire les délais de prise en charge médicale et chirurgicale malgré l'éparpillement et l'isolement des combattants sur un théâtre d'opération difficile, sans véritable front, loin de la France. Faire en sorte de réduire le risque de perte de chances pour chaque blessé, dans un environnement fortement hostile, non seulement du fait des combats, de l'isolement, mais aussi des conditions géographiques et météorologiques source de problèmes tactiques et techniques posés par l'échelonnement sur de grandes distances imposant pour le personnel soignant des qualités d'adaptation particulières.

L'évolution des agents vulnérants et de l'anatomie-pathologique des lésions

Les agents vulnérants sont dans 90 % des cas pénétrants, dont : 22 % par balles de calibre 7,62, 68 % par éclats, essentiellement provoqués par des engins explosifs improvisés (IED). Ces dispositifs sont responsables de poly-cribrages, d'amputations traumatiques des membres inférieurs et de blast [4]. Belmont note sur une série de 360 blessés d'Afghanistan 87,4 % de lésions par explosion dont 78 % par IED contre 9 % par balles [5]. Les différences sont en relation avec la zone géographique des combats et leur type. L'évolution des moyens de protection du combattant (blindage des planchers des véhicules, casques, gilets pare-éclats) entraîne une modification des sites lésionnels classiques, comme la réduction relative des plaies thoraco-abdominales en faveur de plaies du segment céphalique, des membres supérieurs, des membres inférieurs associés à des syndromes des compartiments

voire à des arrachements des membres inférieurs, des lésions périnéales complexes par nature, expression d'un polymorphisme lésionnel particulier aux IED qui inclut des brûlures.

Il faut insister dans le cadre de cette étude sur la diversité des champs anatomiques intéressés, des situations pathologiques rencontrées et en conséquence sur la complexité et la transdisciplinarité de leur prise en charge qui resteraient du domaine d'une chirurgie générale à connotation militaire.

	Thorax	Tête et cou	Membres	Abdomen et bassin
USA [5] 360 blessés	7,5 %	35,5 %	50 %	7 %
SSA France [4] 1457 blessés	7 %	20 %	58 %	15 %

Répartition anatomique des blessures sur le théâtre Afghan

De 2001 à 2012, 1 457 blessés français furent rapatriés pour pathologies traumatiques ou brûlures (dont 13,9 % de blessés graves), 75,1 % furent admis dans un service d'orthopédie, 14,7 % de chirurgie viscérale et générale, 5,7 % en neurochirurgie et 4,5 % en chirurgie maxillo-faciale. La proportion de blessés graves rapatriés a augmenté de 2009 à 2011 : elle est passée de 9,5 % pendant la période 2004 à 2008 à 20,3 % pendant la période 2009 à 2011 en raison des évolutions de la nature de l'engagement militaire et de ses conséquences sur les modes d'action du combattant.

La mortalité, dont la mortalité dite évitable par une prise en charge spécifique

Bellamy [6] souligne que 15 à 20 % des décès différés à court terme en pré-hospitalier étaient évitables. Ce chiffre est confirmé par le travail de Eastridge basé sur les résultats d'autopsies de 4 596 morts au combat de l'armée américaine en Afghanistan colligés dans le Mortality trauma registry (MTR) entre 2001 et 2011 [7]. Les causes des décès furent des explosions (73,7 %), des balles (22,1 %) et de causes diverses (4,2 %).

La répartition des morts se détaille en : — morts instantanées 35,2 %, — morts dans la première heure en pré-hospitalier 52,1 % (75,7 % d'entre eux étant au-delà de toutes ressources thérapeutiques et 24,3 % morts considérés comme évitables) — morts différés en hospitalier 12,7 %. Les morts évitables résultent d'un traitement trop tardif ou inadapté d'hémorragies et de troubles respiratoires. Cette étude exhaustive effectuée certes sur une prise en charge issue du concept du « scoop and run », démontre que des gains peuvent être encore réalisés pour les 24,3 % des 52,1 % de morts survenus dans la 1^{ère} heure. Ce gisement de progrès confirme et justifie davantage le concept du service de santé français de « chirurgie à l'avant », au plus proche des blessés. Ce concept impose une formation hyperspécialisée du personnel et une mise à disposition des capacités médicales et d'évacuation

adaptées. Une analyse statistique comparant les deux concepts de prise en charge initiale ne peut être effectuée en raison de la disproportion des cohortes.

L'étude des causes de décès révèle le rôle primordial des exsanguinations par délabrement des membres (60 %) suivies par les pneumothorax compressifs (33 %), puis par les obstructions des voies aériennes supérieures 6 % [8]. Pour Eastridge, 99,9 % des morts le sont par hémorragie, 67,3 % du tronc, 19,2 % des racines et 13,5 % des extrémités. 8 % des morts pré-hospitaliers sont dus à un traumatisme direct de la face et du cou responsable d'une obstruction des voies aériennes supérieures. Cette étude montre l'influence des retards d'évacuation médicale toujours dus à des impératifs opérationnels, à des difficultés logistiques et ou à des contraintes environnementales [7]. Pour le blessé de guerre, le statut hémodynamique initial est le facteur prédictif majeur de la mortalité. Celle-ci, comme en pratique civile, est directement corrélée avec la pression artérielle (PA) initiale [9]. Les chances de survie avec une pression systolique avant remplissage inférieure à 75mm/HG étaient inférieures à 35 % alors qu'elles atteignaient 75 % pour une PA initiale supérieure à 90mm/HG. L'analyse des recueils épidémiologiques américains confirment l'importance fondamentale du statut hémodynamique initial.

La réduction de la mortalité évitable passe par trois conditions :

1. Le contrôle et la compensation des hémorragies afin d'éviter que le blessé ne soit entraîné dans la triade létale de MOORE, cercle vicieux provoqué par le choc hypovolémique. La perfusion insuffisante des tissus est à l'origine d'une acidose. L'exsanguination génère une hypothermie. Une coagulopathie de consommation ferme la boucle et la fait se reproduire en majorant l'hémorragie. Une fois amorcé, le cycle est fatal [10]. Les premiers soins élémentaires de secourisme prodigués par les combattants eux-mêmes dans les 10 premières minutes de sauvetage sont déterminants pour bloquer le départ de la spirale. La délégation de gestes de médecine d'urgence aux opérateurs du sauvetage au combat [11] en pré-hospitalier (Tactical Combat Casualty Care des américains TCCC) permet :
 - L'utilisation élargie d'un garrot artériel « Garrot tactique ». Son bénéfice sur la réduction de la mortalité est supérieur au risque de lésions ischémiques [12]. Il est conçu pour être posé par le blessé lui-même au plus vite et sera maintenu dans les cas d'amputation traumatique, de pouls radial non perceptible, de troubles de la conscience, de pose supérieure à six heures ou de délais d'évacuation inférieurs à 45 minutes. Dans les cas contraires, il sera desserré progressivement après l'application d'un pansement compressif et hémostatique. Sur des données autopsiques, 33 % des hémorragies des membres auraient pu être contrôlées par un garrot, cela avait été déjà souligné lors du conflit irakien [13]. Dans les forces spéciales américaines la généralisation du garrot a sur une même période fait diminuer la mortalité de 23,3 % à 3,5 % [7].
 - L'application de pansement compressif et hémostatique, à base de chitosan, il agit par adhésion muco-tissulaire et pourrait stopper 97 % des hémorragies y compris d'origine fémorale [14].

2. La sécurisation des voies aériennes peut être réalisée par crico-thyroïdotomie. Celle-ci aurait pu éviter 10 à 15 % des décès par obstruction des voies aériennes supérieures [13]. — L'exsufflation d'un pneumothorax compressif à l'aiguille est recommandée par la Tactical Combat Casualty Care (TCCC). Les thorax soufflants sont fermés par des pansements à valve unidirectionnelle. Ces gestes réalisés très à l'avant qui peuvent être délégués sous condition sont préférentiellement réservés aux médecins avec 97 % de réussite, toutes procédures confondues et 3,1 % de complications [15].

3. Prévention de l'hypothermie par couverture isolante.

Cette normalisation des soins pré-hospitaliers des blessures qui doit être intégrée dans la discipline de chirurgie de guerre constitue un grand progrès [16]. La condition est une délégation de compétences sous réserve d'une formation adaptée et harmonisée de l'ensemble des personnels engagés.

L'optimisation des résultats est la somme de trois stratégies intriquées :

— Stratégie du « damage control resuscitation » [17], elle est centrale. Le concept est de restaurer en première intention une physiologie normale plutôt qu'une anatomie normale, avec comme but la lutte et la compensation de l'exsanguination. Cette conduite thérapeutique est indissociable des capacités transfusionnelles, des capacités de réanimation, d'évacuation et en corollaire de la qualification du personnel. Elle comporte idéalement trois temps bien codifiés depuis les travaux déjà anciens de Rotondo [10] : — 1^{er} temps chirurgical, rapide, partiel, d'hémostase par tamponnement, effectué par laparotomie écourtée étendue à la demande en thoracotomie et/ou par un geste orthopédique — 2^e temps de réanimation lourde avec pour but la prévention ou le traitement des troubles de la coagulation et de l'acidose — 3^e temps chirurgical définitif 24 à 48 h après, avec des extrêmes à sept jours, une fois les hémorragies définitivement contrôlées et les constantes physiologiques normalisées. Les analyses du Joint Theater Trauma Registry américain (JTTR) [16] ont démontré l'efficacité de cette stratégie sur la mortalité (réduite des 2/3) au prix d'une morbidité de 30 % malgré un plus grand nombre d'actes chirurgicaux, elle implique *de facto* une thérapeutique transfusionnelle spécifique.

— Stratégie transfusionnelle : 16 % des blessés nécessitent des transfusions massives (10 +/- 6 concentrés de globules rouges CGR) [15]. Les avancées les plus marquantes dans le domaine de la transfusion sanguine sont : — la primauté d'une compensation des exsanguinations et la prévention des coagulopathies précoces pour (40 %) des traumatisés graves hémorragiques [18], — l'intérêt relatif des variables prédictives de l'indication d'une transfusion massive : une hémoglobinémie < à 11 g/dl, un hématokrite < à 0,32 ou une acidose PH < à 7,25, une hypofibrinémie et le type de lésion [8, 16]. En réalité, dans les conditions de combat, le contexte clinique prime le plus souvent sur les scores prédictifs. L'expérience supplante le normatif. — L'utilisation de produits sanguins labiles (CGR) et de perfusions précoces de Plasma lyophilisé (PLYO)

pré-positionné dans les véhicules sanitaires et hélicoptères médicalisés assurant l'évacuation des blessés, préalable à une transfusion quand l'hémorragie n'est pas maîtrisée ou lorsque les délais d'évacuation sont supérieurs à une heure, — la prescription de facteur VII activé recombinant « produit de la dernière chance » dans les hémorragies massives non contrôlées par l'ensemble des moyens usuels [19]. Son administration ne peut être envisagée qu'après une prise en charge transfusionnelle adaptée permettant de maintenir un taux d'hémoglobine > 8 g/dl, un nombre de plaquettes $> 50\,000$ et une concentration de fibrinogène > 1 g/l. Bien qu'inscrit dans le protocole du SSA il n'a pas fait totalement la preuve de son efficacité au cours des hémorragies traumatiques. La correction de l'hypofibrinémie est essentielle dans la prise en charge du choc hémorragique et de la prévention de la coagulopathie en ciblant une concentration de 1,5 à 2 g/l. Le risque de thromboses veineuses n'est pas exclu mais reste, aujourd'hui, une considération théorique [20-21]. — Un apport précoce d'acide tranéxamique améliore le pronostic. — L'efficacité remarquable du sang total (ST) sur les troubles de coagulation (apport, à bonne température des facteurs de coagulation et d'éléments figurés du sang non altérés). Dès les quelques réserves épuisées, une collecte est faite sur place, chaque militaire présent sur un théâtre d'opérations est un receveur et un donneur potentiel. Dans ce but le médecin d'unité doit réaliser une sélection des donneurs précédée par une information médicale de tous les militaires projetables qui doit insister sur le bénévolat et l'auto-exclusion du don en cas de conduites à risque. Le code de la santé publique précise que « *si les règles minimales de sécurité transfusionnelle (groupe sanguin fiable) et de traçabilité sont respectées, des dérogations doivent être tolérées, sans pour autant déroger aux exigences éthiques, dès que l'évaluation bénéfice/risque plaide en faveur du geste transfusionnel qui ne peut être différé* ». Compte tenu des circonstances la transfusion de sang total sur le terrain est légitime, nécessité faisant loi. Si le besoin en donneurs dépasse les ressources françaises, il peut être fait appel à des donneurs appartenant à des nations qui appliquent les directives européennes ou les exigences de l'OTAN en transfusion sanguine [22]. Dans le cadre de son utilisation spécifique à l'avant, le sang total n'est pas « déleucocyté » et se conserve à température ambiante au maximum 6 heures. Sa conservation peut être exceptionnellement (situation d'isolement extrême) portée à 24h en le conservant entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+6^{\circ}\text{C}$ de la 6^e heure à la 24^e heure mais les plaquettes ont disparu et les facteurs de coagulation sont très diminués. La transfusion de ST prélevé à l'extrême-avant est autorisée dans deux situations : — choc hémorragique non maîtrisé. — prise en charge chirurgicale retardée de quelques heures du fait des délais de transport.

- Stratégie d'évacuation sanitaire : Sous la forme d'une accélération des évacuations médicalisées à deux niveaux : — Évacuation tactique intra-théâtre entre le rôle 1 (ramassage) et le rôle 2/3 (antenne/Groupe Hospitalier Militaire) par hélicoptère médicalisé, le délai d'évacuation doit être idéalement inférieur à 60 minutes pour tendre vers le respect de la « golden hour », délai maximum

d'atteinte d'une table d'opération. L'idéal serait de réduire ce temps mais la régulation logistique est sous la dépendance du « patient evacuation coordination center » intégré à l'état-major de la force. Des hélicoptères dédiés, des moyens de géo-localisation des blessés et une numérisation du champ de bataille assorti de la mise en place d'un système de régulation médicale autonome pourraient permettre de réduire les délais de transfert. — Évacuation médicale stratégique entre le rôle 2/3 et le rôle 4 (Hôpitaux d'Instruction des Armées en France) par mise en jeux du module de réanimation pour patient à haute élongation (MORPHEE) utilisant des avions à long rayon d'action, ils comportent soit 6 Intensive Care Module (ICM) pour des patients intubés et ventilés, soit 4 ICM et 8 places pour blessés en ventilation spontanée. La réduction du temps séparant la blessure de l'intervention chirurgicale est une course contre le syndrome hémorragique et ses conséquences dans ce but la chaîne santé est cohérente et complète.

L'évolution des soins pré-hospitaliers des blessures de guerre représente pour Blackbourne [23], une « révolution médicale », auxiliaires sanitaires, médecins de l'avant, chirurgiens, réanimateurs, transfuseurs et logisticiens opèrent en harmonie, interdépendants, ils sont spécialisés dans la prise en charge des blessés. C'est, de ce fait, leur spécificité. Ils sont formés ensemble sur des protocoles communs pour effectuer cette mission. Elle répond toujours depuis D. Larrey au concept de la « chirurgie de l'avant ». Les américains toujours fidèles à celui du « scoop and run » évoluent d'une certaine manière vers le système français. Ils rapprochent les soins chirurgicaux des combattants, en créant les Forward Surgical Team (FST). Dans le même sens le SSA a mis au point un Module de Chirurgie Vitale (MCV) pour permettre, en conditions extrêmes et de mobilité, des gestes chirurgicaux sur trois ou quatre blessés appartenant aux « forces spéciales » dans l'heure qui suit la blessure. En somme la chirurgie de guerre reste une chirurgie spécifique qui implique l'ensemble d'un système de soins dont les performances sont basées sur la cohérence des échelons successifs. Ces résultats pourraient être, toutes choses étant égales par ailleurs, encore améliorés sous conditions d'une hyper-chirurgicalisation de l'« extrême avant » qui permettrait de poursuivre la réduction de la mortalité évitable.

ÉVOLUTION DES CAPACITÉS DU SSA

Les évolutions récentes décrites mettent en jeu la totalité des composantes fonctionnelles du SSA en raison : de la très forte interdépendance des processus relevant exclusivement de la chirurgie de guerre et de toutes les activités qui lui permettent de se développer dans de bonnes conditions, malgré la complexité de la chaîne santé opérationnelle.

Deux axes fondamentaux méritent d'être mentionnés, celui de la formation des personnels et celui de l'organisation des pratiques chirurgicales.

Formation des personnels

Les besoins sont importants pour former, à titre d'exemple, en 2010 les 1 315 personnes déployées en opérations extérieures (OPEX), dont 488 déployées en permanence, soit 58 équipes médicales et six équipes chirurgicales (16 chirurgiens sur les 91 du SSA). En Afghanistan, 23 postes médicaux, une antenne chirurgicale et un hôpital médico-chirurgical furent déployés. L'effort est considérable et rapproche la charge opérationnelle du SSA des maximas prévus par le « contrat opérationnel » passé avec les armées. L'École du Val-de-Grâce, responsable de la formation, optimise par une organisation minutieuse, l'enseignement « opérationnel médical » du personnel paramédical, des médecins des forces et des spécialistes hospitaliers impliqués dans la chaîne de soins. Les Centres d'Instruction des Secours des Armées (CISA) et les Centres d'Instruction aux Techniques Élémentaires de Réanimation de l'Avant (CITERA) ont la responsabilité technique, sous le couvert de l'École du Val-de-Grâce, de la formation initiale et continue des acteurs de terrain aux techniques de sauvetage de combat (SC) fondement de la réduction du nombre des morts évitables. La méthode pédagogique retenue comporte, de façon simple et répétitive, la réalisation systématique et hiérarchisée des gestes élémentaires de prise en charge des blessés de guerre.

- Les combattants sont formés au Sauvetage de Combat (SC1). Le cours comporte l'apprentissage de la mise en posture de sécurité, de l'hémostase provisoire par pansement compressif ou garrot et de l'injection de syrette de morphine. Ceux sont les seuls gestes salvateurs réalisables dans les toutes premières minutes suivant la blessure par tout militaire engagé proche de la victime ou par le blessé lui-même exposé aux dangers de la zone de contact avec l'adversaire.
- Les auxiliaires sanitaires suivent un cours de 2^e niveau (SC2). Il consiste en l'acquisition des techniques : — d'hémostase temporaire, — de perfusions IV et intra-osseuse, — de libération des voies aériennes supérieures, — de mise en condition d'un traumatisé thoracique, — d'immobilisation, notamment du bassin.
- Les infirmiers suivent des stages de 3^e niveau (SC3) de deux types :
 - L'un, d'une durée d'une semaine, composé de cours théoriques et pratiques (simulation sur blessés grîmés, mannequins). Ces cours comportent l'examen du blessé et l'apprentissage d'actions hiérarchisées pour prévenir les décès évitables (utilisation du garrot, exsufflation d'un pneumothorax, perfusion intra osseuse, cricothyroïdectomie). L'abord des voies veineuses et celui des voies aériennes a lieu au bloc opératoire. Les techniques enseignées sont simples, reproductibles, adaptées aux instruments disponibles dans les dotations des unités médicales opérationnelles. Cette pédagogie, est la condition d'une future délégation de compétence encadrée et inspirée des principes du TCCC, elle est focalisée sur le rôle des infirmiers en l'absence de médecin. Ces stages peuvent aussi être réalisés en binôme infirmier/médecin de terrain.

- L'autre est le stage de Mise en Condition des personnels avant la Projection (MCP). Il comporte deux séquences, l'une collective de cinq semaines pour l'ensemble d'une équipe, la seconde séquence dure une semaine en CITERA et au bloc opératoire. Elle est réservée aux médecins. Ces trois mois de formation optimisent les capacités techniques des équipes de l'extrême-avant. La requalification est triennale. Des stages complémentaires de perfectionnement sont proposés en fonction des demandes des intéressés et du contexte d'emploi en : traumatologie grave, abords vasculaires, abords trachéaux, prise en charge de brûlés, évacuation médicale aérienne tactique ou stratégique et échographie pour médecin isolé.
- Les élèves médecins de l'École de Santé des Armées (ESA) reçoivent une formation initiale SC1 et SC2 dans le cadre du « Brevet de Médecine de l'Avant ». Les internes des hôpitaux des armées de médecine générale en fin de cursus seront formés au SC3 au cours du module terminal de formation de la fin de 3^e année de leur cursus. Ils doivent de plus acquérir un Diplôme Inter-Universitaire (DIU) de médecine d'urgence en situation de crise et de guerre organisé en partenariat avec l'Université Paris V.
- Les assistants (praticiens confirmés) et internes (praticiens en formation) de chirurgie des hôpitaux des armées de 5^e et 6^e années dans les spécialités de chirurgie orthopédique, chirurgie viscérale, chirurgie thoracique et urologie doivent suivre un Cours Avancé de CHIRURGIE en Missions Extérieures (CACHIRMEX) organisé par la chaire de chirurgie de l'École du Val-de-Grâce. Le cours complet est constitué par 5 modules qui peuvent être suivis sur deux années. Il comporte l'apprentissage des gestes de bases en chirurgie d'urgence traumatologique et les principes des traitements chirurgicaux urgents ou non, pratiqués dans le cadre de l'aide médicale aux populations. Cette formation butte sur les exigences matérielles imposées par la nécessaire répétitivité des gestes en conditions réelles. De ce fait, elle s'oriente, en complément de la pratique concrète, vers la simulation dans le cadre du projet SAMSEI « Stratégies d'Apprentissage des Métiers de Santé en Environnement Immersif » mené en partenariat avec l'Université Claude Bernard Lyon 1.

Orientation générale du SSA

Confronté à de très fortes évolutions de la Défense et de la Santé Publique, parfois divergentes, le Service de Santé des Armées n'a cessé de s'adapter, il continu par la réalisation d'un nouveau « projet de service ». Il s'appuie sur un recentrage de son organisation autour du soutien santé des forces, raison d'être du SSA. La mission fondamentale qui en découle est le soutien médico-chirurgical de celles-ci en opérations extérieures. De ce fait, toutes les activités qui concourent directement à la mise en œuvre de la chaîne santé opérationnelle dès la zone de contact jusqu'au rapatriement et la prise en charge sur le territoire national des blessés et des malades sont absolument prioritaires. Elles nécessitent des compétences particulières et justifient

la « militarité » du SSA. La chirurgie dite de guerre s'inscrit clairement dans ces compétences, elle en est sa justification.

La chirurgie militaire spécialisée en traumatologie générale et plus particulièrement de guerre peut par son caractère ubiquitaire être intégrée, hors missions opérationnelles, dans la prise en charge de traumatisés graves civils. Dans ce sens le nouveau « projet de service » prévoit une meilleure intégration des équipes chirurgicales militaires dans les territoires de santé. En s'appuyant ainsi sur les deux systèmes de soins (militaire et public), dans un environnement de pénurie en traumatologues chirurgicaux généralistes, elles pourront entretenir leurs compétences, en maintenant leur activité à un niveau optimal.

Conclusion

La chirurgie de guerre dans un environnement militaire nouveau devient au fil des conflits et en raison de la disparition de la chirurgie générale d'urgence civile dont elle était le pendant militaire, une spécialité originale. Elle permet sur le terrain en opérations extérieures, par une action coordonnée des personnels, une réduction progressive de la mortalité évitable. En conséquence le SSA se réoriente par une accentuation de sa politique de formation du personnel à tout niveau sous l'égide de l'École du Val-de-Grâce et par l'élaboration d'un nouveau « projet de service » recentré à la fois sur le blessé de guerre et sur une ouverture plus prononcée sur la santé publique.

REMERCIEMENTS

Les auteurs adressent leurs remerciements au médecin général des armées J.M. Debonne Directeur Central du Service de Santé des Armées et au Médecin général inspecteur M. Vergos Directeur de l'École du Val-de-Grâce.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Défense et sécurité nationale. Le Livre blanc. La documentation française. 2008, 202-218.
- [2] HOLCOMB J.B., STANBURY L.G., CHAMPION H.R., WADE C., BELLAMY R.F. — Understanding combat casualty care statistics. *J. Trauma.*, 2006, 60, 397-401.
- [3] BROOKS A.J., RAMASAMY A., HINSLEY D., MIDWINTER M. — Military general surgical training opportunities on operations in Afghanistan. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2009, 91(5), 417-409.
- [4] HAUS-CHEYMOL R., MAYET A., VERRER C., DURON S. M., MEYNARD J., POMMIER DE SANTI V., *et al.* — Blessures par armes à feu et engins explosifs dans les armées. Résultats de la surveillance épidémiologique, 1^{er} janvier 2004 au 31 juillet 2010. Rapport du département d'épidémiologie et de santé publique nord.

- [5] BELMONT P.J., *et al.* — Incidence and epidemiology of combat injuries sustained during the surge portion of operation Iraqi Freedom by US Army brigade combat team. *J. Trauma*, 2010, 68(1), 204-210.
- [6] BELLAMY R.F. — Death on the battlefield and role of the first aid. *Military Medecine*, 1987, 152 (12), 634-635.
- [7] EASTRIDGE B.J., ROBERT L., *et al.* — Death on the battlefield (2001-2011). Implications for the future of combat casualty care. *M.D. J. Trauma Acute Care Surg.*, 2012, 73(6), 431-437.
- [8] CHAMPION H.R., BELLAMY R.F., ROBERTS C.P., *et al.* — A profile of combat injury. *J. Trauma*, 2003, 54 (5), 13-19.
- [9] ARVIEUX C., CARDIN N., CHICHE L., BACHELLIER P., FALCON D., LETOUBLON C., *et al.* — La laparotomie écourtée dans les traumatismes abdominaux hémorragiques. Étude multicentrique rétrospective sur 109 cas. *Annales de chirurgie*, 2003, 128, 150-158.
- [10] ROTONDO M.F., SCHWAB C.W., MCGONIGAL M.D., PHILLIPS G.R., *et al.* — Damage control : an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J. Trauma.*, 1993, 35(3), 375-382.
- [11] SNYDER C.W., WEINBERG J.A., MC GWIN G., *et al.* — The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J. Trauma*, 2009, 66, 358-362.
- [12] WELLING D., BURRIS J., HUTTON S., *et al.* — A balanced approach to tourniquet use: lessons learned and relearned. *J. Am. Coll. Surg.*, 2006, 203, 106-115.
- [13] KELLY J.F., RITENOUR A.E., MCLAUGHLIN D.F., *et al.* — Injury severity and causes of death from operation Iraqi Freedom and Operation Enduring freedom, 2003-2004 versus 2006. *J. Trauma.*, 2008, 64 (1), 21-27.
- [14] WEDMORE I., M.C. MANUS J.G., PUSATERI A.E., *et al.* — A special report on the chitosan-based hemostatic dressing. *J. Trauma*, 2006, 60, 655-658.
- [15] GERHARD R.T., OLIVER J., SULLIVAN S.G., *et al.* — Evaluation of combat casualty care out comes after the introduction of emergency medicine providers and an E.M.S. systems approach to the setting of tactical ground combat. *Ann. Em. Med.*, 2005, 46, 45-46.
- [16] BLACKBOURNE L.H. — Combat damage control surgery. *Critical care medicine*, 2008, 36(7), 304-310.
- [17] HOLCOMB J.B. — Damage controle resuscitation. *J. Trauma*, 2007, 62, 36-37.
- [18] STARNES B.W., BEEKLEY A.C., SEBESTA J.A., ANDERSEN C.A., RUSH R.M. Jr. — Extremity vascular injuries on the battlefield: tips for surgeons deploying to war. *J. Trauma.*, 2006, 60(2), 432-442.
- [19] SPINELLA P.C., PERKINS J.G., MCLAUGHLIN D.F., *et al.* — The effect of Recombinant Activated Factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion. *J. Trauma.*, 2008, 64, 286-293.
- [20] MACLEOD J.B., LYNN M., MCKENNEY M.G., COHN S.M., MURTHA M. — Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J. Trauma.*, 2003, 55, 39-44.
- [21] DE MOERLOOSE P., BOEHLEN F., NEERMAN-ARBEZ M. — Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2010, 36(1), 7-17.
- [22] Stanag 2939, édition 5, ratifié par la France 2010.
- [23] BLACKBOURNE L.H., BAER D.G., EASTRIDGE B.J. — Military medical revolution: prehospital combat casualty care. *J. Trauma. Acute Care Surg.*, 2012, 73(6), 372-377.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Je voudrais que vous reveniez sur le problème des transfusions, problème essentiel puisque vous avez montré que l'hémorragie était la première cause de décès immédiat. Comment transfuser ? Sûrement pas par voie intra-médullaire, qui ne permet pas de passer des quantités suffisantes de sang. La seule voie possible est la saphène du pied.

Et la question des donneurs ? Seuls les autres soldats peuvent donner leur sang, sans passer par le bras à bras, plus difficile à réaliser que la prise de sang d'un donneur (45 minutes) et la réinjection immédiate chez le blessé.

En raison des quantités limitées d'éléments figurés du sang en dotation, la transfusion de sang total prélevé sur le terrain est autorisée sous réserve de l'application de règles précises validées par le centre de transfusions sanguine du SSA. L'ancienne technique dite du « bras à bras » est abandonnée. La perfusion intra-osseuse est efficace elle est possible grâce à l'utilisation de trocart à ressort.

M. Jean NATALI

Vous n'avez pas parlé des hélicoptères ?

Les hélicoptères sont largement employés sur le terrain dans le cadre d'évacuations dites « tactiques », ils sont médicalisés à la demande mais non spécifiquement dédiés.

M. Yves CHAPUIS

L'organisation actuelle des soins aux blessés dans les conflits modernes telle que vient de la présenter notre confrère le Médecin-Général de Saint Julien où le rétablissement de l'équilibre hémodynamique est un geste prioritaire me renvoie à un livre passionnant publié en 1971 chez Douin et dont l'auteur est mon Maître d'Externat, Jean Quénu. Sous le titre Mon Internat, Quénu raconte en particulier, durant 150 pages la vie quotidienne d'un brancardier puis d'un médecin auxiliaire en autochir, sur le front, durant la guerre de 1914-1918. Le contraste était alors saisissant avec l'organisation et bien entendu les ressources actuelles. Quénu déplore en particulier l'absence au cours des deux premières années du conflit de toute réanimation et l'incohérence qui longtemps frappa la prise en charge des blessés. Ce rappel historique me donne l'occasion d'un rapide regard en arrière et de rendre hommage au témoignage d'un de nos anciens membres.

M. Emmanuel-Alain CABANIS

Comment expliquer la discordance entre matériels de mines antipersonnel (fragmentation) en croissance selon les ONG, et le nombre, en apparence réduit de 50 % (seulement relativement) de lésions des membres ?

Combien de théâtres d'opérations extérieures sont-ils assurés, en moyenne, par ces 1 315 personnels du Service de Santé des Armées (hors opérations récentes mobilisant les médias par le public) ?

Où en est l'eupéanisation de la chaîne des soins en matière de protocoles de réanimation et de chirurgie ?

Les lésions des membres inférieurs et du périnée présentées par les blessés militaires ont représentés entre 50 et 58 % de l'ensemble des blessures, elles ne sont pas dues à des mines anti-personnelles mais à des « engins explosifs improvisés » explosant au passage des véhicules.

Les protocoles de prise en charge des blessés sont normalisés au niveau de l'OTAN.

M. François DUBOIS

Les soldats ont-ils leur groupe sanguin tatoué dans l'aisselle ?

Non

L'hypothermie n'est-elle pas protectrice, allongeant les délais d'intervention et améliorant la survie ?

L'hypothermie est un facteur aggravant des troubles de la coagulation à ce titre elle doit être impérativement prévenue dès le début de la prise en charge des blessés. Une couverture isolante est, à cet effet, contenue dans la trousse individuelle du combattant.

COMMUNICATION

Organisation actuelle de la médecine de catastrophe

MOTS-CLÉS : MÉDECINE DE CATASTROPHE. PLANIFICATION DES MESURES D'URGENCE EN CAS DE CATASTROPHE

Current organization of disaster medicine

KEY-WORDS (Index medicus): DISASTER MEDICINE. DISASTER PLANNING

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

Henri JULIEN *

RÉSUMÉ

La médecine de catastrophe a été formalisée après la médicalisation de victimes d'attentats terroristes et de séismes. Son enseignement universitaire a débuté dès 1982. Application civile de tactiques militaires d'intervention, elle différencie les catastrophes majeures nécessitant la projection de détachements préconstitués des catastrophes à effets limités pour lesquelles un plan prédéfinit les secours. Le blast, le crush syndrom, la gestion de nombreux brûlés, le triage, l'amputation de dégagement, la nécrotomie, le soutien médico-psychologique, la décontamination de masse, la direction des secours sont autant de situations ou de techniques auxquelles les médecins doivent être préparés. Des détachements préconstitués et des moyens matériels spécifiques ont été développés pour assurer autonomie et logistique. Les supports règlementaires, déontologiques, managériaux de la médecine de catastrophe sont encore à préciser, comme reste à préserver et à développer l'effort de recherche et d'enseignement qui a prévalu lors de sa conception.

SUMMARY

The concept of disaster medicine, derived from medical management of casualties caused by terrorist attacks or earthquakes, began to be taught in medical school in 1982. It adapts military intervention tactics to civilian practices, and differentiates major disasters (in which preformed teams are sent to the scene) from disasters with limited effects (predefined plans form the backbone of the rescue organization). Management of blast and crush

* Médecin général en 2^e section, 37 rue du Ranelagh — 75016 Paris

Tirés-à-part : Docteur Henri JULIEN, même adresse

Article reçu le 6 mars 2013, accepté le 30 septembre 2013

syndromes, triage, care of numerous burn victims, on-site amputation, necrotomy, medicopsychological support, mass decontamination, and rescue management are some of the aspects with which physicians should be familiar. Predefined intervention teams and ad hoc materials have been created to provide autonomous logistic support. Regulations, ethical aspects and managerial methods still need to be refined, and research and teaching must be given a new impetus.

INTRODUCTION

Le concept de médecine de catastrophe, né en France vers 1980, est issu de l'engagement des équipes médicales lors des attentats terroristes et des incendies en région parisienne ainsi que des séismes destructeurs survenus hors de nos frontières.

La médecine de catastrophe emprunte à la médecine de guerre la maîtrise des contraintes logistiques, la nécessité d'une anticipation et d'une direction des secours, R. Favre [1], L.J. Courbil [2], P. Huguenard, A. Larcan, R. Noto [3] médecins réanimateurs ou chirurgiens militaires ont conceptualisé les retours d'expérience des engagements opérationnels. Dans le cadre d'interventions de détachements de la Sécurité civile pour séismes à El Asnam en 1980 et Mexico en 1985, nous avons souligné avec P. Chevalier [4], la nécessité de rendre plus efficace la prise en charge des populations victimes.

En 1982 P. Huguenard initie à Créteil l'enseignement universitaire de médecine de catastrophe. La Direction de la sécurité civile et le SAMU de France posent les bases de la projection de colonnes de secours en France et à l'étranger.

En 1983 est fondée la Société française de médecine de catastrophe qui a pour objectif de promouvoir le concept et les techniques spécifiques. De nombreuses initiatives équivalentes ont ensuite survenues dans les pays étrangers, en Europe puis outre Atlantique où la « *Disaster Medicine* » est enseignée sur le modèle français.

Comment caractériser la médecine de catastrophe aujourd'hui ? Quelles sont ses spécificités organisationnelles, ses techniques et sa diffusion ?

PARTICULARITÉS DE LA MÉDECINE DE CATASTROPHE

Ce sont la nécessité d'adopter une stratégie adaptée, la nature des manifestations pathologiques rencontrées et enfin des techniques spécifiques.

Stratégie

Lors d'un conflit militaire classique les moyens se mettent en place avant l'affrontement, le dispositif santé est fonctionnel à l'arrivée des premiers blessés, alors que la catastrophe est imprévue, les secours ne se déploient qu'après sa survenue.

R. Favre [1], a souligné l'inadéquation entre les besoins médicaux et les moyens disponibles à laquelle s'associent la désorganisation et souvent l'inadaptation des réponses. Aussi est-il nécessaire de prévoir et d'anticiper la formation des sauveteurs et leur réunion en groupes d'intervention.

Fidèle à la pensée de notre Maître Alain Larcen [5], nous distinguerons deux types de catastrophe : l'une majeure et l'autre à effets limités. Elles exigent des réponses différentes.

Lors d'une catastrophe à effets limités dont l'exemple est l'attentat terroriste sur le territoire national, les services de secours n'ont pas subi d'altération de leurs moyens. Quatre fonctions sont alors identifiées et organisées : le ramassage, (mot auquel A. Larcen préférait le terme cueillette), le tri et les soins au poste médical avancé, leur évacuation vers une structure d'accueil, la direction des secours coordonne ces missions selon le plan NoVi [6] nouvelle appellation du plan rouge [7]. C'est ensuite le plan blanc [8] qui poursuit cette action : préparation des hôpitaux à la gestion d'afflux de victimes et création d'une cellule de crise, mobilisation de renforts, ouverture d'une ligne téléphonique verte pour les familles éprouvées.

Lors d'une catastrophe majeure, telle qu'un séisme destructeur, les policiers, les sapeurs-pompiers sont généralement eux-mêmes victimes, leurs moyens sont détruits, les routes sont impraticables et les télécommunications sont interrompues. Il n'y a plus de médecins de ville, les hôpitaux ne fonctionnent plus. Les autorités locales n'ont plus la capacité d'exercer leurs responsabilités. Il est nécessaire d'envoyer des secours à partir de zones indemnes. Dans ce but la Direction de la sécurité civile a créé trois formations médicalisées particulières : le détachement d'intervention aéromobile, le détachement d'appui médical et l'élément de sécurité civile hospitalier projetable. Le détachement d'intervention aéromobile fort de trois médecins et de 60 hommes est mobilisable en moins de quatre heures. Il peut recevoir en appui le détachement d'appui médical qui comprend cinq médecins et cinq infirmiers. Enfin l'élément de sécurité civile hospitalier [9] peut fournir un module chirurgical et des lits d'hospitalisation.

C'est un médecin qui est le Directeur des secours médicaux, chargé de la tactique d'engagement des moyens santé. Il a la responsabilité de diriger la chaîne de secours et les soins d'urgence, de l'adapter en qualité et quantité aux circonstances ainsi qu'aux données du terrain, au nombre et au type de victimes. Il assure aussi la sécurité des intervenants, la bonne destination des victimes, le renseignement des autorités, la logistique de l'ensemble.

Par ailleurs, le ministère de la santé a créé l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires [10] chargé de l'envoi de personnels santé réservistes et d'une base médicale projetable. Des détachements prévus par l'Organisation des nations unies : *Urban Search And Rescue* [11] se mettent en place progressivement dans les états de l'Europe.

Dominantes de soins

Chaque catastrophe est dominée par une forme particulière de manifestations pathologiques. Elles n'ont pas toutes les mêmes effets néfastes. Ce sont notamment des blasts, des brûlures, des *crush syndrom*, des contaminations collectives et aussi des détresses psychologiques qui sont rencontrées.

Les explosions sont responsables de blasts aériens à l'origine de lésions pulmonaires et tympaniques. Ces dernières ne sont pas prédictives de l'évolution pulmonaire. Si l'inhalation d'oxygène en ventilation spontanée n'est plus discutée, la ventilation en pression positive, qui doit faire craindre l'apparition de pneumothorax suffocants [12], justifie une indication raisonnée.

Le nombre de victimes provoquées par les explosions et les incendies augmentent les délais de prise en charge par les services spécialisés dont la capacité d'accueil est souvent insuffisante. Le refroidissement précoce mesuré [13] peut être réalisé avec de l'eau ou mieux avec des couvertures enduites de gel d'eau qui diminuent le risque d'hypothermie. Les conséquences logistiques sont lourdes : 56 litres de Ringer lactate sont nécessaires pour les huit premières heures de traitement de dix brûlés et quarante bouteilles d'oxygène de cinq litres pour leur assurer des inhalations d'oxygène.

Lors d'exposition aux fumées d'incendies, l'intoxication collective par des dérivés du cyanure est la première cause de décès. Son traitement par l'hydroxocobalamine [14] est efficace.

Les séismes sont responsables de *crush syndroms* suspectés devant toute compression prolongée de masses musculaires, afin de prévenir, avant le dégagement, l'insuffisance rénale par la pose du garrot sur un membre délabré ou si le temps de compression est supérieur à huit heures. Il convient aussi de maintenir une hémodynamique et un équilibre acido-basique satisfaisant afin d'assurer une diurèse supérieure à 65 ml/h. Les aponévrotomies doivent être précoces, avant l'apparition des œdèmes [15].

La contamination radiologique ou chimique atteint une population de tout âge, de tout sexe et de tous les états physiques. Vêtue d'habits quotidiens, dénudée en saison chaude, elle peut porter des cheveux longs. La décontamination de masse est un processus lent dont il convient de souligner la difficulté : les victimes doivent être regroupées en zone saine, triées en fonction de la gravité, déshabillées, douchées, revêtues après vérification de l'efficacité du traitement [16]. Afin d'accélérer et de rendre la décontamination compatible avec l'agressivité des contaminants deux étapes successives sont préconisées ont été retenues. La première dite « sèche », d'urgence, réduit la contamination et le transfert d'agents (par absorption et déplacement par du papier, de la terre à Foulon) après avoir enlevé les vêtements superficiels. En fonction de la dangerosité du produit, elle est suivie par une phase de décontamination « humide », approfondie, qui comprend déshabillage complet,

douche avec de l'eau de 30 à 35° additionnée d'un produit tensio-actif, suivie de rinçage à l'eau, séchage par tamponnement et rhabillage. Les chaînes de décontamination disposent de deux lignes : pour les valides qui sont debout et pour les invalides couchés. Des progrès sont accomplis mais ils sont encore insuffisants, ne permettant pas de traiter rapidement plusieurs centaines de contaminés.

La mise en évidence, par L. Crocq [17], des effets psychologiques de l'exposition au stress des victimes de catastrophes [18] a conduit à la prise en charge précoce dispensée par les Cellules d'urgence médico-psychologiques [19] départementales : rapidement réunion de décompression, « defusing », afin de repérer les victimes déstabilisées, puis débriefing plus tardif en présence d'un spécialiste.

Techniques spécifiques

Le médecin de catastrophe se trouve alors confronté à des choix et des décisions difficiles à prendre tels que le triage, l'amputation de dégagement, la nécrotomie et la gestion des morts.

Le triage

En présence d'un groupe de victimes, le médecin doit choisir celles qui imposent en premier lieu sa disponibilité et sa capacité technique : ne pouvant les traiter toutes en même temps, il doit choisir l'ordre dans lequel il les prend en charge. Le triage, mot français adopté mondialement, a pour buts de donner la priorité aux victimes les plus graves dont le retard à la médicalisation engage le pronostic vital, de constituer des groupes homogènes pour augmenter le rendement des équipes et répondre à la situation d'inadéquation, d'assurer une gestion rapide et harmonieuse des flux, d'effectuer, de façon concomitante, les gestes d'urgence et les soins adaptés.

Primitivement chirurgical et militaire, le triage a été appliqué à la catastrophe civile par les anesthésistes réanimateurs qui ont différencié [20] : les extrêmes urgences (U.E.) définies par le danger de mort en l'absence de réanimation immédiate ; les U.1 dont le danger de mort est prévisible en l'absence d'acte chirurgical avant 6 h après une réanimation efficace ; les U.2 : blessés sérieux, non immédiatement en danger dont le traitement peut attendre 18 h ; les U.3 : blessés légers dont le traitement peut être différé de 36 h, ne nécessitant qu'un traitement ambulatoire. Pour plus d'efficacité opérationnelle [21, 22], les E.U et U.1 ont été regroupées en urgences absolues (U.A.), les U.2 et U.3 en urgences relatives (U.R.) qui vont être traitées dans deux zones distinctes du poste médical avancé.

L'amputation de dégagement

Les victimes ensevelies sous les décombres peuvent être retenues par une extrémité de membre. L'accès est souvent limité, dans un espace restreint manquant de lumière et de ventilation. Le médecin se trouve dans l'obligation hautement anxiogène de priver une victime d'une main, d'un pied, voire d'un membre entier. Les

premières tentatives ont été des échecs : décision opératoire trop tardive, préparation trop sommaire, sédation trop légère et technique inappropriée. La technique [23] proposée au retour des séismes d'El Asnam et de Mexico a été validée : l'amputation doit être pratiquée dès la certitude de l'impossibilité de dégagement de la victime, après sa préparation par correction de la déshydratation et de l'hypovolémie. L'intervention, sous anesthésie par Kétamine et bolus de morphine avec maintien d'une ventilation spontanée, est réalisée avec une scie de Gigli, après le placement d'un garrot artério-veineux distal [24, 25]. L'amputation chirurgicale réglée est réalisée dans un second temps au bloc opératoire.

Les nécrotomies

Ce néologisme a été proposé au cours de séismes et d'accidents ferroviaires [26] pour décrire un geste particulièrement éprouvant qui consiste à sectionner des cadavres pour dégager les victimes survivantes dont l'accès reste une priorité absolue.

La gestion des morts

Les médecins sont parfois confrontés à un grand nombre de cadavres. Mission particulièrement pénible en présence des dégradations des corps dues à la nature des agressions et aux délais et en raison de l'odeur prégnante de la cadavérine. Le risque d'épidémie n'est réel qu'en présence de cholériques parmi les victimes.

La nécessité légale d'identification, dans le respect des croyances et des coutumes locales, est indispensable pour les familles. Des équipes multidisciplinaires [27] associant des médecins légistes, des chirurgiens-dentistes, des spécialistes de la détermination de l'ADN, ont été organisées.

SOUTIEN LOGISTIQUE DE L'INTERVENTION

La traçabilité des victimes est assurée par des fiches, des systèmes numériques utilisant des bracelets à code-barres, des étiquettes avec identification par radio fréquence. Par exemple le système S.I.N.U.S. (Système d'information numérique standardisé) est adopté par la Préfecture de police et les SAMU de Paris et la petite couronne.

Des matériels adaptés ont été créés. Nous citerons les plus importants.

Il est indispensable de disposer de grandes quantités d'oxygène et de pouvoir l'administrer simultanément à de nombreux patients. A. Larcan avait créé des oxybus pour assurer des inhalations d'oxygène aux intoxiqués par le monoxyde de carbone victimes d'accidents de mine ou de cokeries. Les bouteilles d'oxygène comprimé sont lourdes et ont une autonomie réduite. Des extracteurs, des chandelles ou bougies d'oxygène, des réservoirs d'oxygène liquide sont utilisés. Des rampes de distribution permettent l'inhalation d'oxygène par dix victimes de façon concomitante.

Un appareil électrique de ventilation artificielle, capable de comprimer l'air ambiant a été proposé [28]. Une nouvelle génération qui comporte un extracteur d'oxygène a été commercialisée récemment.

Les brancards sont toujours en quantité insuffisante. Des brancards empilables, constitués d'un cadre en métal léger sur lequel est tendue une toile plastique ont été conçus, dont le succès et la diffusion sont mondiaux.

Des abris légers et transportables permettent de regrouper, de protéger les blessés et d'assurer de meilleures conditions de travail aux médecins. Ce sont des structures gonflables ou des tentes polyvalentes à montage rapide. Des générateurs produisent d'électricité pour l'éclairage, l'utilisation des matériels médicaux et la climatisation. Ces réalisations rustiques, fiables et ergonomiques sont issues d'une démarche industrielle nationale performante.

Les dotations des équipes projetées sont préparées par l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires du ministère de la Santé. Ce sont les postes sanitaires mobiles (PSM) et les lots de soutien sanitaire [29]. Les P.S.M.2 sont normalisés, conditionnés en quatre lots polyvalents constituant chacun un P.S.M.1 comprenant dix conteneurs dans une remorque avec une tente gonflable de 45 m² dotée de moyens d'éclairage et de chauffage, d'un groupe électrogène mobile, un lot de brancards, deux lots de 55 conteneurs pour le traitement de 200 patients, placés sur remorque, complétés par six palettes de solutés. La maintenance est assurée par un pharmacien hospitalier.

Chaque détachement d'intervention pour catastrophe aéromobile a une autonomie de dix jours pour son activité et son soutien.

L'Élément de sécurité civile rapide d'intervention médicale est une structure sous tente associant des modules d'hospitalisation médico-chirurgicale et obstétricale, de laboratoire et de radiologie, dotés d'une autonomie de deux à huit semaines. Les matériels de laboratoire, de radiodiagnostic ont été miniaturisés, rendus autonomes.

Les quatre établissements de soutien opérationnel et logistique de la Direction de la sécurité civile gèrent des stocks de réserve, des unités de production d'eau potable.

La Croix rouge, la Fédération nationale de protection civile et l'Ordre de Malte, viennent compléter les moyens gouvernementaux.

Les populations indemnes de catastrophe ont également bénéficié de progrès. Des dispensaires projetables assurent les soins élémentaires. La distribution de vivres et d'eau potable est assurée et l'organisation rationnelle des camps de réfugiés suit des règles précises.

ENSEIGNEMENT RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Dès 1983, P. Huguenard puis A. Larcen ont initié un enseignement universitaire qui comprend une base théorique : organisations des secours et réglementations, orga-

nigrammes des tutelles, plans de secours nationaux et internationaux ; étude des différentes formes de catastrophes et de leurs conséquences ; situations pathologiques et leur traitement ; médicalisation de l'avant, triage, mise en condition d'évacuation, décontamination ; support logistique et matériel de l'intervention.

Une partie pratique complète cette formation : visites et démonstrations ; manipulation des équipements de protection, d'identification, de transmission, participation à un exercice en vraie grandeur. L'enseignement est validé par un contrôle des connaissances avec épreuve théorique et exercice pratique sur le terrain.

Le caractère multidisciplinaire des équipes sur le terrain se retrouve chez les enseignants : médecins de toutes spécialités, civils et militaires, vétérinaires et pharmaciens, sapeurs-pompiers, policiers, transmetteurs, logisticiens.

Initialement DU puis DIU avant de devenir capacité, la médecine de catastrophe est enseignée en faculté à Amiens, Bordeaux, Créteil, Lille, Lyon, Marseille-Montpellier, Paris, Toulouse. Une formation à la gestion de crise sanitaire est réalisée à Créteil et à Amiens.

Longtemps réservé aux seuls médecins, l'accès à cette formation a été ouvert aux pharmaciens et aux infirmiers. Des étrangers se sont inscrits et des enseignements ont ensuite été organisés en Belgique, au Brésil, en Côte d'Ivoire, au Portugal, en Roumanie, en Tunisie, sur le modèle Français.

La formation des futurs directeurs des secours médicaux, médecins urgentistes des SAMU et des Services départementaux d'incendie et de secours est dispensée par l'Ecole nationale supérieure des officiers sapeurs-pompiers et par la Brigade des sapeurs-pompiers de Paris. Un enseignement spécifique à la conduite d'interventions internationales est également organisé par l'Union Européenne.

La formation continue est assurée par la société française de médecine de catastrophe fondée par P. Huguenard et R. Noto qui organise trois à quatre fois l'an des sessions consacrées à des thèmes de médecine de catastrophe. Elle regroupe médecins, paramédicaux auxquels se joignent vétérinaires et responsables hospitaliers et administratifs de gestion de crise. C'est ainsi qu'A. Larcen concevait exercices et réunions de travail dans ce domaine.

La gestion de crise est enseignée aussi dans des instituts privés au bénéfice de responsables non médicaux, administratifs territoriaux ou industriels.

Les concepts développés, les méthodes et matériels élaborés ont soutenu l'engagement médical opérationnel au profit des victimes de tous types de catastrophes. Le plan rouge est engagé deux à trois fois par an sur le territoire de responsabilité de la Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris, une dizaine de fois sur le territoire français. Depuis 2000, les détachements d'intervention pour catastrophe majeure sont intervenus sur demande des pays victimes en Turquie, en Afghanistan, au Cachemire, en Iran, à Sumatra, à Haïti, au Japon pour séisme, catastrophe nucléaire, tsunami, cyclone faisant la preuve de la maturité des techniques et des matériels.

Cette capacité nationale est aujourd'hui coordonnée par l'Union Européenne. Des améliorations restent à faire : accélérer la filière de soin pour les victimes les plus graves, raccourcir les délais d'intervention des colonnes de secours en accélérant les circuits de décision.

Des progrès doivent être également faits dans le domaine technique ils concernent la prévention, les techniques médicales et paramédicales, la préparation des populations. Le support juridique reste à préciser : comment définir les responsabilités du Directeur des secours médicaux, de chacun des personnels de santé et en particulier du médecin trieur ? La déontologie médicale doit y être appliquée, peut-être avec des adaptations car le libre choix, le consentement éclairé, le choix du lieu d'hospitalisation n'ont pas de sens dans ce contexte. L'organisation et le management des secours demandent aussi que puisse être rationnellement conjuguée l'action de plusieurs détachements de nationalités différentes présents sur le même terrain. Enfin la recherche doit être développée pour l'intégration des techniques les plus avancées et l'évaluation des méthodes, des matériels nouveaux.

Premier pays à s'être doté d'une formation universitaire, la France a pris du retard, comme l'atteste la littérature médicale. Les États-Unis, motivés par les attentats terroristes et les catastrophes climatiques, diffusent en anglais des enseignements universitaires au retentissement international, multiplient recherches et publications qui sont basées sur les concepts français. Année après année, c'est par l'étude rigoureuse des retours d'expérience que la médecine de catastrophe peut progresser. Nos connaissances se sont enrichies de l'engagement opérationnel de chacun, expérience parfois unique dans la vie d'un personnel de santé. Un trésor s'est constitué par lentes strates pour donner corps à la médecine de catastrophe. Elle regroupe de nombreuses spécialités : urgence, chirurgie, anesthésie réanimation, psychiatrie, pédiatrie, toxicologie, traitement de la douleur, soins aux brûlés, auxquelles s'ajoutent ses techniques propres. La cyndinique, science des dangers, le management des crises, les procédures tactiques et le commandement en intervention font également partie de ses sources. C'est une culture autant qu'une spécialité médicale.

L'absence d'un institut dédié, d'un organisme référent, d'une volonté politique n'a pas donné unité et dynamisme à la formation et à la recherche, comme l'avaient souhaité P. Huguenard et encore récemment A. Larcen conscient de la nécessité de préserver et de transmettre l'acquis de l'expérience dans ce domaine médical particulier qu'il avait contribué à fonder.

CONCLUSION

Les trois décennies écoulées ont démontré la pertinence de l'intérêt des fondateurs de la médecine de catastrophe. Elle emprunte à la médecine et à la chirurgie des armées, ainsi qu'à la médecine d'urgence, rigueur d'organisation, anticipation et méthodes, démarche logistique.

La tradition française d'engagement des médecins sur le terrain a fait progresser les techniques de soins et les matériels. Les médecins participent à la planification et à l'organisation des secours, au commandement opérationnel des catastrophes qu'elles soient majeures ou à effets limités. Le caractère exceptionnel de cet exercice professionnel n'exige pas un plein temps. Cependant sa maîtrise est indispensable afin d'être prêts à servir en tous lieux et toutes circonstances.

L'enseignement de la médecine de catastrophe se poursuit dans huit universités françaises. Un thésaurus et un savoir-faire se sont développés par l'étude rigoureuse des retours d'expérience. À l'étranger les concepts et les mots français de triage, de poste médical avancé, de directeur des secours médicaux ont été adoptés.

L'engagement opérationnel de personnels de santé lors de plans rouges qui sont déclenchés plusieurs fois par an, ou l'envoi de colonnes de secours médicalisées pour catastrophes majeures ont montré leur efficacité qui doit être encore plus performante dans tous les domaines : délais d'intervention, rapidité d'évacuation, organisation du commandement opérationnel, intégration multinationale.

Trentenaire, la médecine de catastrophe, qui est une culture autant qu'une spécialité médicale, est née française avant de se répandre dans le monde. Elle a des progrès à accomplir dans beaucoup de domaines. Il conviendrait d'en renforcer la pérennité, garante du maintien de son dynamisme et de ses progrès. Elle doit prendre une place légitime dans l'éventail de la recherche et l'enseignement médical afin de mieux servir encore les populations victimes des catastrophes à venir.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FAVRE R. — L'homme et les catastrophes. *France-Sélection* édit., 1966.
- [2] COURBIL L. J. — Médecine en situation de catastrophe. *Masson* édit., 1987.
- [3] NOTO R., HUGUENARD P., LARCAN A. — Médecine de catastrophe. *Masson* édit. 1987.
- [4] CHEVALIER P. — Le médecin de l'avant intégré aux équipes de secours. *Converg. Med.* 1983 ; 1, 3, 207-209.
- [5] LARCAN A., *et al.* — Les accidents de silo (à propos de l'accident catastrophique de Metz). *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1983, 167, 579-588.
- [6] Décret n° 2005-1157 du 13 septembre 2005 relatif au plan ORSEC. — [En ligne] Disponible sur <http://www.actu-environnement.com/ae/reglementation/décret_du_13_09_2005_devp_0530024d.php4>
- [7] JULIEN H. — Plan Rouge. Traité Catastrophes, de la stratégie d'intervention à la prise en charge médicale, *Masson édit. 1987, EMC Elsevier Edit*, 1996. p. 71-89.
- [8] Décret n° 2007-1273 du 27 août 2007 pris pour l'application de la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur. — art. 1 *JORF* 28 août 2007. [En ligne] Disponible sur <<http://www.legifrance.gouv.fr>>
- [9] ESCRIM. — [En ligne] Disponible sur <<http://www.eskrim.org>>
- [10] EPRUS. — [En ligne] Disponible sur <<http://www.eprus.fr>>

- [11] USAR. — [En ligne] Disponible sur <http://en.wikipedia.org/wiki/Urban_search_and_rescue>
- [12] DEBIEN B., PASQUIER P., DABAN J.L. *et al.* — Explosions : mythes et réalité. *Session NRBC de la SFMC*. École du Val de Grâce. 19 mai 2011.
- [13] LATARJET J. — Le refroidissement immédiat par l'eau : traitement d'urgence de la brûlure. *Urg. Méd.*, 1989, 8, 445.
- [14] BAUD F.J., JULIEN H. — Inhalation de fumées d'incendie. Réanimation et médecine d'Urgence. Expansion scientifique Française. 1991. p. 427-436.
- [15] BAUCHU J.Y. *et al.* — Prise en charge chirurgicale des victimes du séisme d'Haïti. *Session du 17 mars 2010 de la SFMC*.
- [16] Décontamination de masse. Dispositions NRBC-E (février 2011 — version 4). — *Fiche technique ORSEC*. [En ligne] Disponible sur <<http://www.sfmc.eu/upload/fiche-de-contamination-de-masse.pdf>>
- [17] CROCQ L. — Prise en charge médico-psychologique des victimes. Urgences médicochirurgicales de l'adulte. *Paris, Arnette*, 2004, 1, p. 450.
- [18] BOUTHILLON-HEITZMANN P., CROCQ L., JULIEN H. — Stress immédiat et séquelles psychiques chez les victimes d'attentats terroristes. *Psychologie médicale*, 1992, 24, 5, 465-470.
- [19] Circulaire DH/E04-DGS/SQ2 ; N° 97/383 du 28 mai 1997, relative à la création d'un réseau national de prise en charge de l'urgence médico-psychologique en cas de catastrophe.
- [20] Circulaire DGS de 2002 relative à la doctrine d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques. [En ligne] Disponible sur <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_1349.pdf>
- [21] NOTO R., HUGUENARD P., LARCAN A. — Médecine de catastrophe, *Masson édit.* 1987, p. 246.
- [22] LARCAN A. — Triage. *Traité Catastrophes*, de la stratégie d'intervention à la prise en charge médicale. *Masson édit.* 1987, p. 158.
- [23] JULIEN H. — Cours de capacité de médecine de catastrophe. Faculté de médecine d'Amiens. *Polycopié*, 1987.
- [24] LARGER D. — Amputation de dégagement. *Urgence Pratique* 2010, n° 102 bis, p. 71.
- [25] WARROUX S., PEDUZZI F., MARSSA H. — Double amputation de dégagement. *Urgence Pratique*, 2010, n° 102 bis, p. 75.
- [26] JULIEN H. *et al.* — Problèmes posés par les accidents ferroviaires de 1988. *Urg. Médicales* 1989, 8, n° 3, 209-216.
- [27] HEARTIG A., BRISOU B., JUILLET P. — Cellule pour autopsie et identification des victimes de catastrophes (AIVC) du ministère de la Défense. *J. Méd Légale-Droit med* 1987, 30, 1, 5-8.
- [28] JULIEN H., PETIT J.P., RENAUD A. — Un ventilateur artificiel d'un nouveau type. *Urgence Pratique* 1994, n° 8, 57-59.
- [29] HENNEQUIN *et al.* — Le Poste Sanitaire Mobile de 2^e génération (PSMII). *Urg. Méd.* 1989, 8, n° 2, 132-139.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Dans cette médecine urgente de catastrophe, il est impératif dans les incarcérations (séismes, effondrement d'immeuble...) de prévoir une dialyse rénale pour lutter contre

l'hyperkaliémie, liée à la nécrose musculaire et à la libération des composants cellulaires, hyperkaliémie responsable de morts immédiates à défaut d'opération.

L'insuffisance rénale aigue secondaire aux écrasements et compressions prolongées des parties musculaires des membres est typique de ce type de catastrophe. L'insuffisance rénale doit être prévenue et traitée. L'hyperkaliémie menaçante doit être contrôlée sous surveillance électrique de l'activité cardiaque par une alcalinisation raisonnée à l'aide solution de bicarbonate à 8,4 %, avec si nécessaire l'adjonction kypokalémiant de Glucose-insuline.

Lorsqu'une diurèse forcée est précocement instaurée, Shimazu T. et Oda J. ont rapporté les premiers dans le *Journal of Trauma* en 1997, une baisse de 25 à 11 % de la fréquence des insuffisances rénales présentées par les victimes de séismes au Japon. Constatation confirmée par Gunal A.L. en 2004 dans le Journal de la Société Américaine de Néphrologie. Lorsque l'insuffisance rénale aigue est installée, il faut préférer une hémodialyse intermittente dont la réalisation est rendue difficile après une catastrophe du fait de l'absence ou de l'insuffisance des moyens techniques disponibles.

Lorsqu'un membre est écrasé, l'amputation chirurgicale préventive est un geste qui doit être discuté en l'absence de possibilité de traitement par dialyse.

M. Claude-Pierre GIUDICELLI

Pouvez-vous préciser les délais d'intervention des différentes formations de secours ?

Les unités d'intervention professionnelles et permanentes rattachées à la direction de sécurité civile et de la gestion de crise (DSCGC) sont mobilisables en trois heures. Le délai d'intervention dépend de ceux dus à la prise de décision, au transport et au déplacement sur zone. La réserve sanitaire de l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS) comprend une réserve d'intervention et une réserve de renfort. Elles sont constituées par des professionnels et des anciens professionnels de santé mobilisables en tant que de besoin, par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité civile.

Des éléments associatifs peuvent également être engagés dans des délais variables.

M. Jean-Pierre OLIÉ

Je remercie l'orateur d'avoir souligné le rôle du Professeur Louis Crocq dans la prise en compte des syndromes post-traumatiques. Sait-on la puissance préventive des débriefings pour les syndromes post-traumatiques ultérieurs ?

La prise en charge des victimes de catastrophes et des impliqués par les cellules médico-psychologiques d'urgence est très appréciée par la population et les édiles. La prévention des réactions inadaptées et des séquelles durables s'effectue en

période critique puis à long terme comme le décrit L. Crocq dans l'Encyclopédie Médico-chirurgicale dès 1998. La reconnaissance des états de stress et des séquelles de traumatisme psychique est maintenant bien établie, le niveau d'efficacité de la prévention postimmédiate par les débriefings reste très discuté comme le sont les techniques adjuvantes : hypnose et thérapies cognitives et de déconditionnement.

RAPPORT 13-10

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 3 décembre 2013, a adopté le texte de ce rapport avec 59 voix pour, 2 voix contre et 6 abstentions.

Sur la demande d'autorisation d'exploiter les émergences Venturino et Caldane — Station thermale de Guagno-les-bains en Corse du sud

MOTS-CLÉS : STATIONS DE CURE

KEY-WORDS: HEALTH RESORTS

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

Des annexes peuvent figurer dans le Bulletin en ligne. Ce rapport dans son intégralité peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr.

Richard TRÈVES * (rapporteur)

Au nom de la Commission XII (Thermalisme et Eaux Minérales)

HISTORIQUE

« L'Agence Régionale de Santé de Corse indique qu'il s'agit d'un nouveau dossier de demande d'autorisation globale d'exploiter des captages valant reconnaissance de la qualité d'eaux minérales de la source Venturino ainsi que du forage Caldane (F1) et de leurs utilisations à des fins thérapeutiques, dans l'établissement thermal situé à Guagno-les-bains. »

Une première autorisation pour Venturino avait été accordée en 1976 pour une durée de trente ans mais une contamination chronique par des légionnelles avait conduit en 1999 à l'arrêt de son exploitation. À l'époque, il s'agissait d'une exploitation pour des soins en Rhumatologie et traumatismes ostéoarticulaires. Le Conseil Général a fait réaliser depuis 2002 deux forages.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

CARACTÉRISTIQUES DE LA SOURCE VENTURINO ET DU FORAGE CALDANE SUR LE TRANSPORT DE L'EAU ET LA QUALITÉ DE L'EAU THERMALE

La source Venturino située à 10 m en amont de l'établissement thermal délivre une eau pour un débit de 6,5 m³/heure, à une température de 59° C. Le forage Caldane profond de 140 m, implanté à 50 m de l'établissement thermal et à 20 m de la source Venturino, délivre une eau par artésianisme, c'est-à-dire source jaillissante pour un débit de 2,5 m³/heure à une température de 67° C.

Ce sont des eaux chaudes de type sulfatées, bicarbonatées, sodiques et riches en silice. Elles contiennent des traces de sulfure qui signalent un dégagement d'hydrogène sulfuré. En raison des teneurs élevées en fluor, la consommation dans le cadre d'une cure thermale ne pourra s'effectuer que sous contrôle médical : le laboratoire départemental d'analyses, dans son rapport du 2 mars 2011, a quantifié le fluor sous forme de fluorure à 4 381 µg/l.

L'eau minérale naturelle ne subira aucun traitement.

Compte-tenu de cette composition chimique, deux indications thérapeutiques sont sollicitées auprès de l'Académie nationale de médecine : **la rhumatologie et l'ORL.**

D'après l'ARS, dans un rapport signé le 26 juin 2013, il apparaît que les conditions de transport de l'eau sont optimales.

ÉVALUATION DES RISQUES DE POLLUTION

Des mesures de surveillance et d'alerte ont été précisées dans le rapport de l'ARS du 26 juin 2013 : l'environnement général correspond à une zone de maquis et de forêts, l'agriculture n'y est pas représentée, il n'y a pas d'exploitation agricole ni d'industries ou activités à caractère industriel.

Il existe six maisons et un hôtel implantés dans un rayon allant de la proximité immédiate du site à 300 m en amont de la zone sensible.

Ces constructions sont raccordées au réseau de collecte des eaux usées de la commune, elles sont chauffées soit au gaz soit à l'électricité.

Enfin, il n'y a pas de stockage de carburant et les déchets domestiques sont collectés par les services de la collectivité.

COMPOSITION DES EAUX THERMALES ET INDICATIONS REVENDIQUÉES

Par leur composition, les eaux de Guagno-les-bains sont des eaux sodiques sulfurées, faiblement minéralisées, typiques des régions granitiques et similaires aux eaux thermales de la zone axiale des Pyrénées.

Les éléments prédominant sont le sodium, le silice et surtout le fluor : à ce sujet, le laboratoire départemental d'analyses (2 mars 2011) a estimé la quantité en fluor sous forme de fluorure à 4 381 $\mu\text{g/l}$. Selon la CEE, la teneur maximale autorisée en fluor est de 1,5 mg/l. Certains pays européens ont une quantité de fluor entre 0,6 et 1,1 mg/l.

En France, il n'y a pas, contrairement à d'autres pays, de fluoration de l'eau : 3 % des Français vivent dans une région où la teneur dépasse 0,7 mg et à contrario 85 % des Français vivent dans une commune où la quantité de fluor dans l'eau de distribution est inférieure à 0,3 mg/l. Le risque de fluorose ne doit jamais être sous-estimé.

Par conséquent, la Station de Guagno-les-bains affichant une teneur en fluor de 4 380 $\mu\text{g/l}$, cela correspond à 4,3 mg/l ce qui est trop élevé pour une consommation même sous surveillance avec précaution individuelle (cela dépasse la norme européenne autorisée).

Cette composition chimique autorise, d'après les dossiers de demande, d'exploiter, dans le rapport du Conseil Général de la Corse du Sud, dans *deux indications* :

1. **Rhumatologie** : gonarthrose, lombalgie, tendinite de l'épaule, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante.
2. **ORL** : pathologies à répétition (angine, bronchite, otite) et sinusite chronique.

DOSSIER CLINIQUE PRÉSENTÉ PAR LA STATION DE GUAGNO-LES-BAINS

Le rapport adressé par la station se base sur les données déjà existantes, reprises en particulier par Alain Françon et coll. en 2003, qui avait réuni 30 essais cliniques, randomisés, publiés en crénothérapie rhumatologique et sur 26 essais randomisés identifiés, 8 ont été réalisés en double insu du patient et de l'évaluateur [1,3].

Assurément, les indications à l'époque étaient larges, correspondant bien à la demande des indications revendiquées par la station thermale de Guagno-les-bains.

Une revue de littérature publiée en 2009 par Roques et coll. [2] a démontré que le bénéfice sanitaire des cures thermales est apprécié par les essais cliniques contrôlés, assez nombreux mais de faible puissance statistique.

Ces trois dernières années, la littérature répertoriée dans la base PubMed a permis d'identifier 80 articles scientifiques concernant la cure thermale.

Il apparaît que peu à peu les études en rhumatologie se sont intéressées à des indications pathologiques beaucoup plus spécifiques, ce que le présent rapport

ne peut nier (les douleurs lombaires, la fibromyalgie, la qualité de vie des gonarthrosiques voire même la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite en sont manifestement un exemple). Les indications sont par conséquent trop larges donc imprécises pour être crédibles.

Le rapport se base aussi sur l'étude « Thermarthrose », essai clinique de 2009, qui a été réalisé dans 30 centres thermaux dont Aix-les-Bains, Balaruc et Dax [2].

Par conséquent, la station thermale de Guagno-les-bains n'a réalisé aucune étude personnelle dans son dossier de demande d'autorisation d'exploiter, conformément aux recommandations de l'Académie nationale de médecine (*communiqué* : « bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale ». *Recommandations de l'ANM pour servir de critères à l'égard de demande d'avis en matière de Thermalisme par Claude Boudene, Patrice Queneau et Bernard Graber-Duvernay — Séance du 4 janvier 2006*) [4], aucune étude portant sur une indication précise, c'est-à-dire non pas par symptôme mais par pathologie et ce en double insu, de telle sorte que la demande n'est pas recevable.

Il en est de même pour l'ORL où là encore la présentation succincte se base sur de faibles études et, sans étude personnelle réalisée par la station thermale de Guagno-les-bains pour cette deuxième indication.

Déjà en 2008, le Professeur Claude Molina avait été mandaté par la Commission XII pour une demande de consommation portant sur Caldane seule et avait proposé au nom de la commission de rejeter cette demande d'exploitation [5] en raison d'une teneur excessive en fluor.

Il est souhaitable en raison de l'enjeu de la présente demande de proposer par les autorités préfectorales une ouverture temporaire d'exploitation pour mener une double étude, rhumatologique et ORL, avec des indications précises et selon les recommandations et les bases méthodologiques auxquelles est très attachée la commission XII.

CONCLUSION

Dans les conditions actuelles de présentation du dossier ne comportant pas d'études cliniques, la commission XII donne un avis défavorable à la demande d'exploiter les sources de l'établissement thermal de Guagno-les-bains, à des fins thérapeutiques (rhumatologique et ORL).

RÉFÉRENCES

- [1] FRANCON A. *et coll.* — Réflexions méthodologiques sur 26 essais cliniques randomisés en crénothérapie. *Presse Therm. Climat.*, 2003, 140, 115-130.
- [2] ROQUES C.F. *et al.* — Thermathrose: spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis a large randomised multicentric trial. *Ann. Rheum. Dis. online*, 2009.
- [3] FORESTIER R., FRANCON A. — Crenobalneotherapy for limb osteoarthritis systematic literature review and methodological analysis. *Jone Bone Spine*, 2008, 75, 138-148.
- [4] QUENEAU P., GRABER-DUVERNAY B., BOUDENE C. — Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, 190, n° 1, 233-235.
- [5] MOLINA C. — Sur la demande d'autorisation d'exploitation en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage « CALDANE » situé sur la commune de Poggiolo (Corse du Sud). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 192, n° 3, 591-594.

RAPPORT 13-11

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 10 décembre 2013, a adopté le texte de ce rapport avec 65 voix pour, 12 voix contre et 15 abstentions.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine

Claude JAFFIOL *, Pierre CORVOL *, Gérard REACH, Arnaud BAS-DEVANT **, Éric BERTIN

Au nom de la commission XI (Appareil digestif — Nutrition — Alimentation)

Avec la participation de :

Jacques Bringer (Doyen de la faculté de médecine de Montpellier, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), Françoise Brion et Fabienne Blanchet (Académie nationale de Pharmacie), Helen Mosnier-Pudar, Ghislaine Hochberg-Parer, Pierre-Yves Traynard, Michel Marre et Bernard Bauduceau (Société francophone du diabète), Serge Halimi (Fédération internationale du diabète), Olivier Ziegler (Association Française de Recherche sur l'Obésité — AFERO), Jean-Louis Boissin (directeur du programme « diabésité » Polynésie) , David Nocca (Société Française et Francophone de Chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques), Karine Clément (ICAN), Yves Grosogeat et Michel Komajda (Académie nationale de médecine), Albert Hagege et Patrick Jourdain (Société Française de cardiologie), Claire Mounier-Vehier (Fédération du cœur), Claude Giudicceli (Académie nationale de médecine), Jean-Michel Halimi et Jacques Blacher, Pierre-François Plouin (membre correspondant de l'Académie nationale de médecine), Xavier Girerd (Société française d'hypertension artérielle), Pierre Lombrail, Rémy Gagnayre (Société française de santé publique), Bruno Vellas (Société mondiale de Gériatrie et Gérontologie), Serge Hercberg (Nutrinet), Jacques Delarue (Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme), Claude Attali, Paul-Louis Druais et Vincent Renard (Collège national des Enseignants en médecine générale), Éric Drahi (Société Française de Documentation et de Recher-

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

che en Médecine Générale), Pascale Arnould (Société française de médecine générale), Jean-Claude Pairon et François Gehanno (Société Française de Médecine du Travail), Anne-Catherine Delavelle (ANMTEPH), Jean-François d'Ivernois, Alain Golay (Société d'éducation thérapeutique européenne — SETE), Philippe Tisserand (Fédération nationale des infirmiers — FNI), Daniel Paguessorhaye (Fédération française des masseurs-kinésithérapeutes rééducateurs — FFMKR), Catherine Parmentier (Association française des diététiciens — AFDN), Gérard Raymond et Claude Sokolowsky (Association française des diabétiques — AFD), Claude Milot (Alliance cœur), Anne-Sophie Joly (Collectif national des associations d'obèses- CNAO).

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

Des annexes peuvent figurer dans le Bulletin en ligne.

RÉSUMÉ

L'expansion des maladies chroniques a mis en évidence l'impossibilité de concevoir et de mettre en œuvre dans l'avenir une réelle politique de santé publique sans impliquer les patients dans le suivi de leur maladie, et sans donner parallèlement aux médecins la possibilité d'être plus à leur écoute et plus disponibles en termes de temps et de compétence éducative.

Une loi

L'Éducation thérapeutique (ETP), telle qu'elle a été définie officiellement par l'OMS est légalisée en France, depuis son inscription dans l'article 84 de la loi HPST du 21 juillet 2009, qui en précise le principe et les modalités.

Un besoin

L'ETP s'impose aujourd'hui pour les maladies cardiométaboliques (diabète et maladies cardiovasculaires), en particulier pour les sujets les plus âgés, sachant que, dans le monde, les maladies chroniques devraient être à l'origine de 69 % des décès en 2030, contre 59 % en 2002, et que, parmi les personnes âgées et autonomes à domicile, une proportion non négligeable (10 à 15 %) serait fragile, et susceptible, faute d'action, de tomber à brève échéance (2 à 7 ans) dans la dépendance physique, la dénutrition, ou l'instauration d'un déclin cognitif.

Un déploiement insuffisant

Force est de constater que l'ETP est encore réservée, en France, à un trop petit nombre de patients et que les moyens restent insuffisants, à tous les niveaux, pour faciliter son développement. Malgré de nombreux travaux et rapports sur le sujet, l'ETP reste trop souvent théorique, mal connue des patients, qui ne font pas la différence avec l'éducation à la santé, et peu intégrée dans la pratique médicale en ville, l'essentiel de sa pratique restant du domaine hospitalier.

Développer l'ETP, c'est donc le moyen le plus évident aujourd'hui pour que s'opère enfin la mutation de notre système de santé dans le sens de la transition épidémiologique trop longtemps retardée vers une prise en charge prioritaire et adaptée des maladies chroniques.

Cette mutation ne peut se faire que si elle est globale et coordonnée à tous les niveaux : apprendre d'abord aux soignants une autre approche concernant plus le malade que la maladie ; favoriser le travail en équipes interprofessionnelles ; coordonner le parcours de soins dans le sens de la facilitation par une harmonisation territoriale et le recours bien compris à l'innovation numérique.

Une prise de conscience des pouvoirs publics, un engagement de l'Académie nationale de médecine.

Reconnue déjà par la loi comme une obligation pour la prise en charge des patients, l'ETP fait partie des priorités de la nouvelle stratégie nationale de santé, identifiée « comme un outil majeur de réussite de la prise en charge globale avec une participation entière et éclairée des patients acteurs de leur santé ».

Consciente de l'importance de cet enjeu, l'Académie nationale de médecine ne pouvait rester à l'écart de cette profonde mutation de notre système de santé. C'est la raison justifiant ce rapport qui propose des solutions pragmatiques compatibles avec les possibilités financières du pays.

Le groupe de travail a réussi, en se plaçant sous l'égide de l'Académie nationale de médecine, à fédérer l'ensemble des acteurs concernés, en particulier les sociétés savantes jusque là peu impliquées dans l'ETP et à confronter leur expérience hospitalière avec les besoins en médecine de ville.

Dans l'esprit des recommandations de l'Académie, l'objectif du groupe a été de faire des propositions concrètes, pragmatiques, voire expérimentales, pour trouver des solutions et des réponses consensuelles au nécessaire développement de l'ETP en ville.

La méthode de travail a donc consisté, dans un premier temps, à identifier les obstacles culturels et structurels s'opposant à la mise en œuvre de l'ETP, depuis la formation médicale, trop déconnectée du patient, l'absence de travail d'équipe entre les divers intervenants des soins, le manque de coordination territoriale, une tarification inadaptée.

Deux axes sont clairement apparus : d'une part, les changements indispensables à apporter dans la formation des professionnels de santé, les médecins en particulier ; d'autre part, les réformes de fond qui s'imposent au niveau de l'organisation de notre système de santé.

Des comparaisons avec les expériences étrangères, notamment aux USA, ont permis de situer notre pays par rapport aux progrès à accomplir pour être à la hauteur des défis sanitaires incontournables que posent aujourd'hui les besoins des différents acteurs du système de santé et les nouvelles attentes des patients.

C'est pourquoi les recommandations s'inscrivent dans la démarche volontariste de la Nouvelle Stratégie de Santé, mais avec une hiérarchisation des propositions à court, moyen et long terme, pour rester dans le champ de la faisabilité.

Ce « modèle expérimental » doit pouvoir s'appliquer à l'ensemble des maladies chroniques.

L'Analyse de la situation et les propositions du groupe de travail.

I — Quels sont les freins ?

Ils se situent à divers niveaux :

Au niveau des patients : difficultés d'accès aux soins, barrières de communication.

Au niveau des soignants : manque de formation initiale rendant difficile une nouvelle approche thérapeutique privilégiant une prise en charge psycho socio économique avec la participation active des patients ; manque de temps.

Difficultés structurales : dispersion des initiatives, prévalence des actions d'ETP en milieu hospitalier, rareté des structures pluridisciplinaires libérales, hétérogénéité territoriale.

Absence de valorisation financière.

Difficulté d'évaluation du rapport coût/bénéfice.

II — Quelles sont les propositions servant de socle aux recommandations officielles ?

1. La formation à l'ETP

Pour toutes les disciplines : initiation lors de la première année d'études.

Pour la médecine :

- en deuxième cycle, module donnant lieu à un contrôle de connaissances lors de l'examen classant national ;
- en troisième cycle, DES et Master ;
- *Développer des formations à l'ETP dans le cadre du Développement Professionnel Continu (DPC) validées par un diplôme nécessaire pour présenter une demande d'agrément auprès des ARS.*

2. L'organisation de l'ETP

Principalement réalisée en milieu hospitalier, l'ETP doit être développée en ambulatoire, là où sont les besoins les plus importants.

Idéalement, l'ETP doit s'exercer dans des équipes pluridisciplinaires pilotées par un médecin agréé par l'ARS, responsable des programmes. Le médecin traitant pourra, sur la base d'une formation spécifique à l'ETP (initiale et/ou permanente), assurer la coordination des actions de chaque intervenant. Le pharmacien, dont le rôle est essentiel, relayera les conseils donnés aux patients. Leurs associations devront être intégrées pour assurer le lien de proximité indispensable.

Une coordination territoriale est indispensable pour harmoniser, sous la direction de l'ARS, le travail des équipes et des structures d'ETP.

Le financement est une clé de la réussite : dans les hôpitaux, il doit reposer sur des fonds dédiés réservés à l'ETP ; dans le secteur libéral, le financement doit être garanti par les ARS à partir d'un fonds national sur une base forfaitaire.

Les programmes d'ETP adaptés à chaque pathologie seront établis par un comité national intégrant l'ensemble des acteurs avec une participation active des sociétés savantes.

INTRODUCTION

Pourquoi consacrer une réflexion à l'Éducation Thérapeutique du Patient ?

Une urgence née d'un constat

La loi « Hôpitaux, Patients, Santé, Territoires » (HPST) qui a renouvelé le paysage médical en France en 2009, a inscrit l'Éducation Thérapeutique du Patient comme devant faire partie des soins des patients atteints de maladie chronique, et des décrets d'application ont précisé les modalités de sa mise en œuvre. Cependant, au-delà de la loi, il est nécessaire de prendre la mesure de ce que cela implique réellement, tant dans la pratique médicale elle-même, en particulier au niveau des médecins généralistes qui ont un rôle majeur dans le traitement et l'accompagnement des maladies chroniques, que dans l'organisation du système de soins.

Or, de toute évidence, la mise en œuvre de l'Éducation Thérapeutique du Patient *ne va pas de soi*, de nombreux éléments semblant faire « barrière » à son développement.

C'est pourquoi l'Académie nationale de médecine a pris l'initiative de créer un groupe de travail sur le sujet où, en toute indépendance, elle a joué un rôle essentiel de facilitateur pour intéresser et fédérer pour la première fois les sociétés savantes concernées en leur associant les représentants des professions paramédicales et des associations de patients. Ce groupe a travaillé pendant six mois après s'être scindé pour réfléchir d'une part aux aspects organisationnels de l'Éducation Thérapeutique du Patient, d'autre part à ses implications en termes de formation. Dans un souci constant d'ouverture, il a fait appel à la contribution de la plupart des spécialistes français en la matière, qui ont activement participé à la réalisation d'un rapport et de recommandations. Celles-ci ont été validées par l'Académie de médecine qui les adresse officiellement aux Pouvoirs publics et aux organisations médicales et paramédicales pour fournir, à partir de la situation actuelle, des propositions concrètes et opérationnelles à mettre en œuvre pratiquement parce que la réussite de l'ETP conditionne largement la mutation indispensable et urgente de notre pratique médicale.

CHANGEMENT DE PARADIGME : L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT, UNE NÉCESSITÉ

La place nouvelle des maladies chroniques en médecine

Une maladie chronique est une maladie évoluant à long terme, souvent associée à une invalidité ou à la menace de complications sérieuses susceptibles de réduire l'espérance de vie et la qualité de vie du patient. Les progrès de la médecine au siècle dernier ont eu pour effet, d'une part de prolonger la durée de vie de nombreuses personnes *avec une maladie*, d'autre part, de donner une place prépondérante aux maladies chroniques dans la pratique médicale.

Il convient aussi de considérer le concept de prévention dans le cadre de cette chronicité : la médecine s'est donné pour buts à la fois d'éviter les complications des maladies chroniques, ou même la survenue d'une deuxième complication après une première, mais aussi la survenue des maladies elles-mêmes. Il s'agit d'un nouvel aspect de la médecine car elle intervient dans des contextes souvent silencieux, asymptomatiques, se résumant parfois à des chiffres anormaux (glycémie, tension artérielle, cholestérol, poids, densité osseuse etc.) ou même à de simples facteurs de risques (par exemple, des antécédents familiaux) qui peuvent ne pas être perçus comme des « maladies » justifiant des mesures de prévention par des modifications thérapeutiques non pharmacologiques du mode de vie ou des traitements médicamenteux.

Le malade face à la maladie chronique

La maladie chronique ressemble à un itinéraire complexe durant lequel le patient dessine des changements et dénoue lui-même des blocages, dans un temps qui lui appartient (A. Lacroix, 2007). Dans cet itinéraire s'inscrivent non seulement les événements en lien avec la maladie (événements aigus, complications...), mais aussi les heurts et les malheurs habituels de la vie (deuils, séparations affectives...) et les relations de la personne avec son entourage (milieu de travail, famille...). Cet itinéraire commence avec l'annonce de la maladie, qui prélude dans un contexte émotionnel fort à un travail psychique conduisant par étapes, bien identifiées, à une reconstruction d'un nouvel état de santé : comme l'a dit Canguilhem (1943), « *aucune guérison n'est un retour à l'innocence biologique.* »

Pour maintenir ce nouvel état de santé, au-delà du processus d'*adaptation à la maladie qui est fortement influencé par son environnement et ses compétences psycho-sociales*, les progrès de la médecine, qui ont provoqué l'augmentation drastique de la prévalence des maladies chroniques ont conduit à une nouvelle conception des besoins et du statut du patient, qui doit, dans un processus évolu-

tif de durée variable, devenir acteur des soins et de son traitement, concrétisant la distinction, précisée par Descartes, entre *patient*, celui à *qui* les événements arrivent, et *agent*, celui *par qui* les événements arrivent. On voit se dégager ici *la nécessité* de ce que l'on appelle l'ETP dans une médecine des maladies chroniques.

Les compétences d'auto-soin et d'adaptation

Les compétences d'auto-soin sont destinées à fournir au patient les « outils » de la gestion de son traitement au quotidien et lors des situations aiguës ; elles sont des éléments indispensables à l'autonomisation du patient et au développement d'un sentiment de sécurité face à la maladie. Le développement des compétences d'auto-soin via une « Éducation Thérapeutique de sécurité » a démontré son efficacité dans plusieurs maladies chroniques quant à la prévention des complications aiguës (ex : hypoglycémies, acidocétose, crises d'asthme) et à leur gestion adaptée (diminution du recours aux hospitalisations urgentes).

Les compétences d'adaptation sont quant à elles déterminantes quant à la capacité du patient à « intégrer » sa maladie dans sa vie quotidienne. En effet, les apprentissages cognitifs et techniques ne suffisent pas à garantir une bonne gestion de la maladie par le patient (L. Miller 1972, A. Lacroix 2007, A. Golay 2011, J.-F. d'Ivernois 2011).

L'autonomie du patient

La relation de soin dans une philosophie humaniste affirme le droit à l'autodétermination de chaque individu et reconnaît à chaque personne la capacité et le désir d'être l'acteur de sa vie. Dans cette perspective, la finalité de l'ETP est de permettre aux patients d'exercer un meilleur contrôle sur leur vie, et pas seulement sur leur maladie et leur traitement.

On peut remarquer que les « inventions » de l'Éducation Thérapeutique et du respect de l'autonomie en médecine ont eu lieu en même temps, dans les années 70 du siècle dernier. Cette simultanéité doit être vue comme le moyen de conduire, plutôt qu'à une contradiction, à une synthèse : c'est parce qu'elle vise à développer l'autonomie du patient que l'ETP est non seulement nécessaire mais aussi éthiquement possible (G. Reach 2008).

« Tant que le désir de vivre du patient est pris dans des contradictions qui le ruinent, jamais le moindre chantier ne pourra voir le jour. En promouvant l'autonomie du patient, en l'éduquant à la liberté, c'est-à-dire en commençant par s'éduquer soi-même à l'écoute et à la compréhension, le soignant permettra au patient de retrouver en lui-même la force et l'élan propices au choix éclairé. L'éducation thérapeutique instaure ainsi un lien de respect mutuel

où une symétrie devient possible, où la compétence de l'un va permettre à la compétence de l'autre de s'épanouir » (Ph. Barrier, 2007).

Enfin, en soulignant l'enjeu de l'intelligibilité dans la définition de l'Éducation Thérapeutique, c'est-à-dire le fait que l'on s'adresse ouvertement à l'intelligence des gens — la capacité des patients à se prendre en charge et à décider pour eux-mêmes — elle se distingue ainsi définitivement de ce qui pourrait n'être qu'une manipulation aboutissant *via* une approche normative à la réduction de l'individu à sa maladie. Elle participe ainsi à l'établissement d'une relation de confiance et devrait favoriser l'alliance et l'adhésion thérapeutique des patients, éléments indispensables aux transferts de compétences du soignant vers le soigné.

LA POSTURE ÉDUCATIVE DU SOIGNANT : UNE NOUVELLE RELATION THÉRAPEUTIQUE

Une réponse au nouveau statut du patient

La prise en charge d'une maladie chronique implique pour le soignant la prise en compte de la personne malade dans sa globalité (en ne la réduisant pas à une maladie), donc aussi l'évaluation de son environnement et ses ressources psycho-sociales. Le professionnel de santé prenant en charge un patient atteint d'une pathologie chronique doit donc tenir compte de la personne malade dans sa globalité et ainsi évaluer son environnement et ses ressources psycho-sociales, car celles-ci influent sur sa vie quotidienne et *in fine* sur ses capacités à gérer sa santé : il s'agit typiquement de l'expression de l'avènement d'un nouveau modèle bio-psycho-social des maladies, proposé également à la fin des années 70 par George Engel (1977) et conforté par les préceptes de l'éthique médicale.

Au-delà de l'identification des besoins éducatifs et des moyens d'y répondre, il doit savoir déterminer le moment propice aux différentes actions éducatives, investir celles-ci et/ou les soutenir, et accompagner la personne dans cet « itinéraire » de la maladie chronique évoqué plus haut. Ainsi, en adoptant *une posture éducative*, le professionnel de santé intègre lui aussi au plus profond de sa pratique le fait nouveau qu'il prend en charge une maladie chronique. De plus, il reconnaît le fait qu'il soigne, au-delà d'un « patient » ou d'un « malade », une *personne*, c'est-à-dire un être bio-psycho-social, donc complexe et unique quant à ses aspirations et perspectives de vie.

Une nouvelle conception du soin

Le soin, dès lors, ne se résume plus simplement à la dispensation de moyens thérapeutiques prescrits. En étant présent lors des changements que le patient

intègre dans l'itinéraire de son vécu avec sa maladie chronique, le soignant peut œuvrer pour être, si possible, le catalyseur de ces changements via la transmission au patient de savoirs et de compétences d'auto-soin et d'adaptation. *Cette dimension de l'ETP nécessite des qualités particulières* : le soignant doit savoir entretenir « une relation ouverte, positive, durable, constructive » à travers une écoute active permettant non seulement une identification des attentes, mais aussi des besoins réels du patient. Cette écoute repose sur une attitude « empathique », qui permet en se décentrant de soi, d'entendre et comprendre l'autre, dans ses modes de fonctionnement et de raisonnement. Entendre l'autre : ceci implique que la *conversation*, qui met un terme à ce que Jay Katz a appelé « le monde silencieux du médecin et du patient » (1984), est à double sens.

Pour écouter vraiment, le soignant doit également identifier l'influence de sa propre subjectivité en tant que filtre de la parole et/ou du cheminement du patient, prendre de la distance vis-à-vis de ses propres émotions générées par la relation de soins, éviter tout jugement, et mettre entre parenthèses certaines de ses normes. Ceci suppose qu'il accepte à la fois un minimum d'introspection et aussi une approche « réflexive » par une analyse de pratiques lui permettant d'interroger ses propres représentations de la maladie, ses modes de défense, son rôle de soignant, la place de la personne qui est en face de lui. Il devient alors un « praticien réflexif » selon le concept de Donald Schön (1983), développant sa capacité à réfléchir sur sa propre pratique et à s'interroger sur son identité de soignant.

Intégrer une posture éducative dans le soin permet une nouvelle valorisation du métier de soignant. De plus, celle-ci peut être un moyen pour le médecin de mieux gérer la charge émotionnelle nécessairement présente dans son métier. L'expérience montre que les médecins qui ont suivi une formation à l'ETP leur permettant d'appréhender les différentes dimensions de la personne malade et ses difficultés, évoluent vers un exercice plus serein et plus confortable de la médecine. La redéfinition des priorités médicales vers une approche plus globale et plus écologique de l'individu ayant une autre temporalité quant aux attentes des effets obtenus, sera un élément fondamental du processus de formation des médecins à l'ETP.

En effet, quand ceux-ci acceptent d'être dans une autre relation avec le patient (permettant à ce dernier de prendre une place différente et d'élaborer un projet de changement avec la temporalité dont il a besoin), la formation à l'ETP est vécue comme une véritable *transformation identitaire* par les soignants. Cette « mutation » n'est possible que s'ils sont prêts à partager leur pouvoir médical (la toute-puissance de « celui qui sait et dirige les soins ») et s'ils acceptent de se pencher sur leurs propres mécanismes de défense et d'analyser ce que la relation avec le patient peut générer en eux.

Au-delà de la compétence que représente une posture éducative, des compétences spécifiques pour le soignant

Certes, une éducation à *minima*, sous la forme d'informations et d'explications données au patient, représente une première étape qui est loin d'être inutile ou inefficace. Cependant, la pratique réelle de l'ETP, pour pouvoir aborder avec le patient le véritable sens de son traitement, va bien au-delà et nécessite donc de la part du soignant des capacités inédites par rapport à la formation médicale traditionnelle. Au-delà de la posture qui vient d'être évoquée, il s'agit de développer nombre de compétences, qui ont été caractérisées dans différents textes théoriques, pratiques ou législatifs sur l'Éducation Thérapeutique (O.M.S., 1998, J.F. d'Ivernois et R. Gagnayre, 2005, J. Foucaud 2008, Décret n° 2010-906 du 2 août 2010 (JO n° 178 du 04/08/2010 texte numéro 30) de la loi HPST), décrits dans le rapport sur la formation. Si l'on prend, par exemple, le texte de l'O.M.S., les compétences nécessaires aux professionnels animant des activités d'ETP se déclinent :

— en 4 domaines :

- compétences relationnelles ;
- compétences pédagogiques et d'animation ;
- compétences méthodologiques et organisationnelles ;
- compétences biomédicales et de soins.

— et en sous-groupes :

- identifier les besoins, notamment d'apprentissage, du patient, y compris les attentes non verbalisées ;
- adapter son comportement et sa pratique professionnelle au patient et à son entourage ;
- communiquer et développer des relations avec le patient pour le soutenir dans l'expression de ses besoins de santé ;
- acquérir et développer une posture éducative, notamment pour négocier des objectifs éducatifs partagés avec le patient ;
- utiliser les outils pédagogiques adaptés et gérer l'information et les documents nécessaires au suivi de la maladie ;
- évaluer la démarche éducative et ses effets, et apporter en conséquence des ajustements ;
- adapter la démarche éducative aux situations interférant dans la gestion normale de la maladie.

La question cruciale à laquelle devra répondre toute tentative de mettre en jeu dans la vraie vie l'ETP est la suivante : en admettant que l'ETP doit faire partie du soin de toute maladie chronique, quel est le degré que celle-ci

doit viser et quel est le niveau de formation que le professionnel de santé doit recevoir pour pouvoir justifier de telles compétences ?

Ainsi, selon les décrets d'application de la loi HPST, l'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'ETP requiert une formation d'une durée minimale de 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques, pouvant être sanctionnée par un certificat ou un diplôme. Ces compétences s'acquièrent dans le cadre, soit de la formation initiale, soit du développement professionnel continu (DPC) pour les professionnels de santé, soit par des actions de formation continue.

Comment ceci sera-t-il réalisé en pratique ?

ORGANISATION ACTUELLE DE L'ETP

Les acteurs de l'ETP

L'ETP est étroitement liée à l'acte de soin dont elle n'est pas dissociable. Elle revêt un caractère pluridisciplinaire et fait appel à des professionnels de santé variés, mais aussi à d'autres professionnels dès lors qu'ils sont intégrés dans une équipe soignante (les assistantes sociales, les professionnels de l'activité physique, les médiateurs culturels en santé). Tous doivent être formés et une coordination est indispensable. Ainsi, l'ETP place le patient au centre de la démarche de soin. Mais, dans la mesure où le patient participe au soin et à l'acte d'ETP, il fait lui-même partie du cercle du soin.

Peuvent être parties prenantes dans l'ETP, en plus du patient : le médecin généraliste, qui, comme « médecin traitant », a un rôle pivot dans la prise en charge des maladies chroniques ; les autres spécialistes (cardiologues, podologues et pédicures, ophtalmologistes, néphrologues, pharmacien, etc.), hospitaliers et libéraux ; l'infirmière d'éducation des services hospitaliers, les infirmières libérales, les diététiciennes, les assistantes sociales, les prestataires de service impliqués dans des « programmes d'apprentissage » concernant par exemple l'utilisation des appareils comme des pompes à insuline, l'appareillage d'une apnée du sommeil, les dispositifs implantables etc. ; le médecin du travail, mais également l'infirmière du travail, qui ont aussi toute leur place dans l'ETP, de par leur connaissance de la réalité des contraintes engendrées par le poste de travail et leur compétence médicale leur permettant d'évaluer, avec le patient, les facteurs individuels, liés à la maladie, qui pourraient le rendre vulnérable vis-à-vis de certaines conditions de travail.

Les pharmaciens, au contact direct des patients, ont un rôle essentiel et spécifique à jouer dans l'ETP comme acteurs des programmes agréés, en ambulatoire ou hospitalo-centrés.

La loi HPS inscrit l'ETP dans le parcours de soins (article 84) et confère cette mission aux pharmaciens (article 38). Une convention entre les syndicats représentatifs des pharmaciens et l'Assurance maladie (avril 2012) a défini les missions rémunérées pour le pharmacien. L'arrêté définissant les entretiens avec les patients sous anticoagulants oraux est paru fin juin 2013, dans l'attente de celui relatif au suivi des patients asthmatiques.

Une longueur d'avance

Les patients atteints de pathologies chroniques se rendent tous les mois, voire tous les 3 mois, à l'officine, ce qui place le pharmacien dans une position idéale pour s'assurer de la bonne observance de leur traitement, suivre leur efficacité et leur tolérance et déceler les signes d'évolution de leur état de santé. Les pharmaciens doivent s'engager résolument auprès de ces patients, surtout les plus fragiles et les moins éduqués, pour accompagner leurs traitements tout en leur permettant de prendre en main leur maladie.

L'informatisation des pharmacies est aujourd'hui généralisée, ce qui permet l'accès à l'historique médicamenteux des patients dont ils sont référents. La majorité des officines disposent du Dossier pharmaceutique (DP), ce qui permet la consultation des traitements des patients « de passage » et facilite l'établissement d'un dossier d'éducation partagé avec les autres professionnels de santé. Pour répondre au manque de confidentialité, les pharmaciens créent, au sein de leur officine, des espaces de confidentialité, ouverts sur de larges plages horaires, permettant des accès en adéquation avec les disponibilités des patients.

Les études de pharmacie sont les seules à rendre obligatoire l'enseignement de l'ETP, 20 h, pour tous les étudiants, quelle que soit la filière, en 4^e année, et la réforme des études recommande de proposer un deuxième volet de 20 h plus spécifiquement destiné aux étudiants des Parcours d'orientation professionnelle (POP) officine et hôpital, avec des mises en situation, ce qui est déjà appliqué dans certaines facultés et recommandé par l'Académie nationale de Pharmacie. Il est, par ailleurs, envisagé, à très court terme, de mettre en place des sessions de formation commune avec les autres professions de santé, afin d'articuler les interventions des différents acteurs de santé et d'anticiper les interventions en Réseau de Santé, au sein de programmes ambulatoires ou Ville-Hôpital.

Les réseaux de soins, les maisons de santé permettent une approche multidisciplinaire, faisant intervenir autour du patient médecins, infirmières libérales, diététiciennes, pédicures, éducateurs sportifs, etc. *Les Associations*

de Patients ont un rôle important d'interlocuteur dans la définition de l'organisation de l'ETP et d'intervenants dans certains programmes. C'est essentiel : les patients sont partie prenantes, apportant par leur expérience un regard sur la maladie qu'ils sont seuls à pouvoir porter, la perception de ce regard enrichissant en retour l'expérience du soignant.

D'autres professionnels peuvent intervenir, notamment issus du champ des sciences sociales ; on peut ainsi citer dans la structuration et l'organisation de L'ETP les chercheurs en sciences humaines et sociales (sciences de l'éducation, sociologie, anthropologie, psychologie) et de la santé publique, susceptibles d'intervenir dans la réflexion sur les moyens d'accès et les parcours en tenant compte des caractéristiques sociologiques et de l'offre de soins d'un territoire. Mais, afin d'éviter, face à cette multiplicité d'intervenants, un nouveau cloisonnement de l'ETP, celle-ci doit s'appuyer sur leur coordination et leur communication. *La notion d'équipe d'éducation (formelle ou informelle, comme souvent) est au centre de l'ETP.*

Les différents niveaux possibles de l'ETP

L'ETP est essentiellement un processus continu qui peut être au mieux décrit sous le terme de « parcours d'éducation ». L'ETP doit donc avoir différents formats, en fonction de la chronologie, de l'évolution, et du degré de gravité de la maladie, qui peut devenir pluri-pathologique.

Le parcours d'éducation doit commencer au moment de l'entrée dans la maladie chronique, cette première étape ayant pour but non seulement de recueillir les représentations du patient, de lui expliquer la maladie et ses enjeux, le sens de son traitement, mais aussi de lui montrer que sa mise en œuvre passe par son implication, ressentie comme possible. Enfin, à cette étape, lui sont présentées les différentes ressources auxquelles il aura accès en termes de soins, d'actions et de programmes éducatifs, qui devraient être vus comme des approfondissements réalisés progressivement à la suite de cette première étape. Ainsi, l'ETP peut aller du simple soutien au patient afin de l'aider à se soigner jusqu'aux actions d'éducation plus structurées, sous la forme de « Programmes d'Éducation Thérapeutique » soumis à autorisation par les ARS.

L'existence de différents formats (ou degrés) dans l'ETP est indispensable pour répondre aux situations diverses où elle doit être mise en œuvre. Des activités ponctuelles d'ETP sont parfois suffisantes pour être utiles, mais le succès de la démarche éducative se situe dans la durée. Il est nécessaire de réfléchir à des actions ou des programmes en plusieurs lignes à dérouler en fonction des situations évolutives des patients, de leur demande et de leurs capacités, en évitant de les surévaluer mais surtout de les sous-évaluer. Il faudrait d'abord éviter de ne valoriser que les formes élaborées des « Programmes d'Éducation

Thérapeutique » officiels de l'ARS au seul motif qu'ils auraient répondu avec succès au formalisme d'un appel d'offres.

Ainsi, l'ETP a différents lieux pour sa mise en œuvre, différentes modalités (collective, individuelle), sous la forme de programmes définis dans un temps donné ou sous une forme continue, de premier ou de second recours, répondant bien aux différents besoins des patients. On peut rappeler que si l'ETP est essentielle dans le traitement des maladies chroniques, elle a aussi une place dans les maladies aiguës ou dans les phases aiguës des maladies chroniques, dans lesquelles les patients peuvent avoir besoin, de manière temporaire, d'acquérir les compétences nécessaires au succès du traitement, comme dans le cas d'un traitement par anticoagulants, d'une poussée d'insuffisance cardiaque ou d'atteintes du pied chez les personnes diabétiques, le but étant alors essentiellement d'éviter la récurrence. La contraception orale est également un bon exemple.

Il faudrait enfin se garder d'imaginer que le fait d'avoir, *une fois*, participé à un « Programme d'Éducation Thérapeutique » ponctuel est suffisant, en oubliant fondamentalement la nature évolutive des maladies chroniques et qu'aucune acquisition ne se fait pas du jour au lendemain. Il faut au contraire envisager l'organisation de l'ETP comme la mise en œuvre de façon permanente et/ou à intervalles réguliers d'actions d'éducation, définies et programmées à l'avance avec le patient, ou en fonction de l'évolutivité de la maladie permettant au patient de développer et d'adapter ses compétences d'auto-soin et d'adaptation aux situations nouvelles qu'il est susceptible de rencontrer.

La loi HPST a donné un cadre légal à l'ETP et a clarifié certains concepts. Mais, elle rend le dispositif plus rigide puisqu'elle inscrit l'ETP exclusivement dans le format de programmes validés, conduits par des professionnels de santé et conformes à un cahier des charges. Les programmes sont autorisés par les ARS, sans que l'autorisation soit liée à un financement. Cette conception s'inspire principalement d'une vision hospitalière de l'ETP, validée en particulier dans le diabète de type 1. Il est vrai que l'hôpital offre, sans aucun équivalent aujourd'hui, la possibilité de réaliser l'ETP par des équipes multidisciplinaires constituées et formées à des prises en charge individuelles ou en groupe. Mais, cette conception rigidifie tout le système et laisse peu de place à l'initiative d'actions moins lourdes du point de vue logistique, organisationnel et administratif. De plus, elle ne permet pas l'accès au plus grand nombre. Elle ne favorise pas l'implication des médecins généralistes et des pharmaciens, alors qu'ils ont un rôle pivot essentiel dans le traitement des maladies chroniques, tout en soulignant que leur rôle d'acteur d'ETP auprès du patient porteur d'une maladie chronique est, respectivement, positivement et inversement proportionnel au niveau de prévalence et de complexité de la maladie en cause : *les maladies rares ont des besoins éducatifs très spécifiques et les formes complexes des maladies courantes relèvent d'une ETP de recours exercée par les médecins et/ou équipes spécialistes de la pathologie.*

LES BARRIÈRES À LA MISE EN ŒUVRE DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Au niveau du patient

Difficulté de l'accès au soin et donc à l'éducation Thérapeutique

L'ETP fait partie intégrante du soin : si l'accès au soin est limité, le patient n'aura pas accès à l'ETP. Cette difficulté regroupe des situations différentes qui appellent autant de prises en compte spécifiques : patients âgés, handicapés, illettrés, d'origine étrangère, sans-papiers, en situation précaire, quelle que soit la nature de la précarité.

Or, l'éducation pour la santé peut être un moyen d'améliorer l'accès au soin. En effet, si une éducation pour la santé est soutenue, celle-ci peut être menée auprès des publics qui n'ont pas un accès facile aux soins. Ainsi, *un continuum éducation pour la santé, éducation thérapeutique est à concevoir.*

Barrières de communication et de compréhension

L'ETP repose sur la communication. Celle-ci peut être compromise lorsqu'il existe une barrière au niveau de la compréhension des mots. Or, la traduction d'un message éducationnel représente une entreprise d'autant plus difficile que le message va au-delà des mots. Cette difficulté existe d'ailleurs même lorsque le patient parle la langue de l'équipe soignante, du fait de l'utilisation fréquente de jargons médicaux.

Même si la barrière des mots est franchie, se pose la question de la compréhension des messages éducationnels, ce qui suppose leur adaptation au niveau de ce que la littérature internationale nomme *health literacy* et dont l'OMS (Health Promotion Dictionary, 1998) donne la définition suivante : « habiletés cognitives et sociales qui déterminent la motivation et la capacité des individus à accéder, comprendre et utiliser l'information de manière à promouvoir et maintenir une bonne santé ».

Un des aspects de la formation des soignants en ETP doit impérativement s'attacher à développer une véritable compétence en communication et ne pas rester à un niveau d'intention, ce qui suppose la faculté tout d'abord d'écouter le malade, de favoriser son expression en cas de difficulté mais aussi d'énoncer des messages compréhensibles, ensuite de dépister des difficultés de compréhension, donc de vérifier que les messages énoncés sont adaptés et compréhensibles.

Il peut ensuite arriver que le patient ait compris les messages éducationnels mais pense qu'il ne se sent pas capable de les appliquer. C'est un des rôles de l'ETP de développer le sentiment d'efficacité personnelle et l'estime de soi

(composante des compétences d'adaptation), et aussi souvent et autant que possible, l'autonomie du patient.

Cependant, miser sur le développement personnel du patient ne suffit pas. La dimension sociale de la maladie a été suffisamment soulignée dans différents travaux scientifiques pour que l'on ne néglige plus les aspects qui relèvent de la prise en compte des rapports sociaux, des spécificités culturelles et religieuses, des décalages de statuts sociaux et de discours entre les professionnels de santé et les patients, ainsi que des organisations mises en place et des contextes dans lesquels la maladie chronique est gérée au quotidien. Il devient donc important d'opérer une « *appropriation* » effective par les patients des connaissances et habiletés, des savoirs et savoir-faire, en tenant compte des contextes et des spécificités. Plusieurs développements vont déjà dans ce sens en France, notamment outremer et dans les milieux fragilisés.

Au niveau des soignants

Manque de formation des intervenants

On a vu que l'ETP est non seulement une « posture » mais aussi une composante du soin qui a sa méthodologie propre. Or, la formation actuelle des soignants à l'état d'esprit et à la méthodologie de l'ETP est très insuffisante, pour de multiples raisons.

- 1) *la formation médicale initiale est encore principalement centrée sur la gestion des pathologies aiguës et forme des « diagnostiqueurs prescripteurs »* alors que, pour faire face aux besoins existants appelés encore à s'accroître, il faut former des médecins certes capables de diagnostiquer et prescrire, mais aussi et surtout en mesure de considérer la personne malade dans sa globalité. Les programmes du deuxième cycle des études médicales ont bien évolué dans ce sens, mais ni les méthodes pédagogiques, ni les évaluations n'incitent les étudiants à se former dans ce paradigme. *Il en résulte qu'actuellement la très grande majorité des étudiants ont réduit l'ETP à un simple mot-clé destiné à obtenir des points à l'ECN (Examen Classant National).* De même, les compétences indispensables à acquérir pour être en mesure de faire de l'ETP, en communication avec le patient et son entourage et de collaboration, sont également réduites à des mots dans les programmes.
- 2) *la difficulté d'appréhension par le futur soignant des difficultés des patients à intégrer les changements de comportements nécessaires à la gestion adaptée de leur(s) maladie(s) dans leur vie quotidienne.* Entrer dans la maladie chronique, c'est devoir faire le deuil de sa bonne santé et/ou de certaines de ses perspectives de vie. La temporalité du patient quant à l'intégration de la maladie chronique et des changements nécessaires à la gestion de celle-ci dans sa vie, est variable et dépend de nombreux facteurs

(devant être identifiés et travaillés dans la démarche de soin d'ETP), dont la qualité de la relation soignant/patient (*alliance thérapeutique*). Le cheminement du patient va souvent à l'encontre de la temporalité du soignant qui, du fait d'une formation initiale centrée sur la recherche de l'efficacité à court terme (gestion des situations aiguës et des urgences), a généralement des difficultés à accepter les temps de « latence » et les prises de distance du patient par rapport à sa maladie, ainsi que ses rechutes (situations de crises, comportements à risque), qui font pourtant partie du parcours « naturel » dans la maladie chronique. Les conséquences sont souvent une radicalisation des représentations et attitudes du soignant, compromettant non seulement la qualité de l'alliance thérapeutique et le niveau d'investissement du patient dans la gestion de sa maladie, mais aussi l'investissement général du soignant dans le soin d'ETP.

- 3) *en formation continue, la principale barrière à l'acquisition des bonnes pratiques de l'ETP est la difficulté pour le professionnel de santé de changer de posture.* Le processus de sélection des étudiants à l'issue de la première année d'études sur des bases essentiellement scientifiques n'est pas favorable à ce que la majorité des futurs médecins dispose des qualités nécessaires à une pratique humaniste de la médecine et à l'intégration d'une réelle ETP dans les pratiques de soins (cf. rapport de l'académie de médecine de JM. Mantz et F. Wattel sur l'importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 2006).

On trouvera dans le rapport du groupe de travail sur la formation une analyse détaillée de l'état actuel de la formation initiale à l'ETP dans différentes filières : médecine, pharmacie, études d'infirmières (IDE), études de diététiciennes, études d'assistantes sociales, et de la formation continue dans le cadre du « Développement Professionnel Continu », dont le concept et les modalités de mise en œuvre sont en cours de clarification.

Le problème du temps des soignants et l'enjeu d'échelle

On arrive ici à un point crucial : l'ETP prend du temps, or le temps des soignants est limité. Toute réflexion visant à promouvoir la place justifiée de l'ETP dans l'organisation des soins doit passer par une réflexion de fond sur le temps médical. C'est dire l'enjeu de la valorisation de l'ETP pour que les soignants, même les plus convaincus de son importance, acceptent d'y consacrer le temps nécessaire : en un mot, *toute consultation médicale devrait comporter un temps de communication, de réflexion, et donc d'éducation thérapeutique.* Le médecin, en particulier en soins primaires, doit pouvoir dédier des consultations à l'Éducation Thérapeutique. Nous reviendrons plus loin sur ce qui apparaîtra comme un nœud de l'ensemble de la problématique de l'ETP.

L'offre en ETP reste en effet restreinte. Compte tenu de l'hétérogénéité de la conception de file active, il est aujourd'hui impossible de dire quelle est la

proportion de patients bénéficiant de cette approche. De plus, on ne sait pas si les actions d'éducation touchent réellement ceux qui en ont le plus besoin ou si ce ne sont pas plutôt les patients « volontaristes », déjà engagés dans la gestion de leur maladie, qui en bénéficient le plus. En effet, les professionnels de santé se prononcent en fait souvent sur l'« utilité » et l'efficacité potentielle de l'ETP pour un patient donné en tenant compte de leurs propres représentations : c'est ainsi que *les malades chroniques fragiles, précaires qui en auraient le plus besoin, sont souvent ceux qui n'y ont pas accès. De fait, tant que l'offre d'ETP n'est pas suffisante, il est important de cibler les patients qui en ont le plus besoin.* Ainsi, une difficulté majeure est la mise à l'échelle d'une population de ce qui ne serait jamais que des expériences pilotes.

Les « Programmes d'Éducation Thérapeutique » risquent de tomber sur le même écueil que les réseaux de patients, ne s'adressant en fait qu'à une minorité, avec même le risque d'aggraver les inégalités devant la maladie (si ceux qui y ont accès sont ceux qui en ont le moins besoin) et de détourner les médecins généralistes de l'ETP (du fait de la lourdeur des procédures administratives pour y accéder). **Contourner cet écueil représente sans doute le véritable enjeu de l'organisation de l'ETP.**

Les compétiteurs : Internet

Internet représente une source d'information dans tous les domaines, et celui de la santé y a une place majeure. Ces informations sont de qualité variable, allant du meilleur au pire, et, si la certification HON (Health On the Net) permet un certain contrôle, elle n'empêche pas que, sur la toile, les sites puissent fleurir librement, au risque de désinformer des internautes mal préparés. Les sites internet dédiés à l'information, les forums, les blogs sur les pathologies chroniques sont de plus en plus nombreux et inégaux. Vu la quantité des supports internet mis à disposition du public, la qualité du contrôle de tous les supports numériques est impossible. Seules des régulations collectives par les commanditaires, les concepteurs mêmes, les utilisateurs peuvent orienter la production et la mise en œuvre vers une qualité pédagogique. Celle-ci doit être soutenue par des évaluations et des recherches conduites par des laboratoires de recherche.

Cependant, Internet peut aussi représenter un moyen de diffuser des informations considérées comme utiles, et les associations de patients utilisent ces plateformes pour diffuser des messages éducationnels. Internet est un vecteur qui peut être précieux dans l'organisation de l'ETP, mais ce n'est qu'un outil et la question dans le domaine de l'ETP est de savoir qui le développe, le gère, l'évalue et avec quelle compétence.

Difficultés d'organisation

Il faut engager la réflexion sur les organisations mises en place pour favoriser l'accès à l'ETP. Plusieurs travaux montrent déjà que les questions organisa-

tionnelles jouent un rôle fondamental quant aux freins à l'accès à l'ETP et il est important d'envisager de nouvelles solutions de ce point de vue. Par exemple, la question des déplacements (horaires, coûts...) et des disponibilités des patients (famille, profession...) est à prendre en compte en vue de développements qui favoriseraient un accès en grande proximité et à des moments autres que les heures habituelles de bureau.

Un autre obstacle à l'efficacité de l'ETP est le manque de communication entre les acteurs (Babel des éducateurs) conduisant à des messages incohérents, ou encore un manque d'organisation induisant l'absence de lisibilité de l'offre de soins et aboutissant à une méconnaissance par le patient ou par le « prescripteur » des ressources en ETP. Un des avantages de l'organisation de l'ETP en « Programmes » est de permettre l'établissement d'un état des lieux, du « qui fait quoi », pour rendre possible une véritable « prescription », c'est-à-dire l'orientation du patient vers les ressources d'ETP disponibles, par exemple par le médecin traitant. *À terme, des sites cartographiques de l'ETP seront mis en place par chaque ARS.* En particulier, l'ARS IdF, en collaboration avec le laboratoire de Pédagogie de la Santé EA3412 a mis à disposition un site dédié « CART'EP » à la description des programmes d'ETP sur l'Ile de France avec accès aux responsables de programmes et aux médecins prescripteurs. La région PACA s'appuie sur le site « OSCAR ». La région Lorraine développe des réseaux territoriaux qui sont des plateformes pluri-thématiques destinées à faciliter les actions des acteurs de la proximité (dont l'ETP). La coordination est assurée par un système d'information commun.

Certains patients vivent à distance des lieux où se pratique l'ETP. Ceci peut être pallié par les possibilités modernes de communication, et *l'ETP peut représenter un des objectifs de la télémedecine*, dont la place est également prévue dans le cadre de la loi HPST. Un débat actuel existe sur la place du numérique dans l'ETP. En précisant bien les typologies de conception et d'utilisation pédagogique de ces supports, il est incontestable que ces derniers auront une place dans le soutien à l'apprentissage du patient. Dans l'avenir, on peut imaginer que l'ETP devienne évolutive en utilisant le recueil d'informations régulières issues des patients à domicile via la télémedecine. Si l'éducation du patient s'ajuste progressivement dans le temps en fonction des données recueillies, leur évaluation peut ainsi contribuer à optimiser les messages/actions des soignants.

Absence de valorisation de l'éducation thérapeutique

Le manque de valorisation de l'ETP dans le paradigme de la T2A qui contrôle aujourd'hui le financement des établissements de santé n'est pas propice à son développement. Plus grave, en période de pénurie, l'ETP risque d'être perçue comme une variable d'ajustement et d'être sacrifiée : par exemple, les infirmières normalement dédiées à l'ETP étant mobilisées pour pallier ponc-

tuellement des déficits de personnel. Les situations les plus complexes pour l'éducation thérapeutique, comme celles des personnes présentant les difficultés de compréhension, risquent d'être les premières victimes de cette situation. Ceci risque d'aggraver les disparités qui existent dans l'accès au soin.

Or, on peut, *a contrario*, souligner les coûts induits par l'absence d'ETP en rappelant que la toute première publication sur l'ETP, par Leona Miller (1972), a permis de montrer l'effet bénéfique de l'instauration, innovante à l'époque, d'une éducation du patient diabétique sur le nombre d'amputations et d'hospitalisations, montrant qu'elle permet d'éviter des « crises » graves et coûteuses. Aujourd'hui, on peut prendre comme exemple les conséquences désastreuses de l'absence d'ETP lors de la prescription d'un traitement anticoagulant.

Mais, l'évaluation du rapport coûts/bénéfices de l'ETP, à la base de toute valorisation, est éminemment complexe.

Il n'est pas aisé de définir des critères d'évaluation

Prenons l'exemple du diabète : faire reposer l'évaluation sur un critère simple, le taux d'HbA1c, méconnaîtrait des éléments essentiels de l'impact de l'ETP, sur la perception d'utilité par les soignants et les patients des compétences acquises, la qualité de vie, la relation sociale, le recours pertinent au système de soins pour éviter des complications aiguës. L'évaluation doit à l'évidence dépasser le seul impact biomédical et porter sur les différentes dimensions qu'aborde l'approche bio-psycho-sociale de la maladie chronique, et porter finalement sur cinq points essentiels :

- 1) la satisfaction des patients (et des professionnels) ;
- 2) l'acquisition des savoirs et savoir-faire ;
- 3) la modification d'intention de changements ;
- 4) les résultats intermédiaires individualisés en fonction des objectifs personnalisés fixés avec le patient (par exemple à 6 mois et/ou 1 an) ;
- 5) la qualité de vie liée à la maladie et à son traitement.

Or, les sciences médico-économiques ne fournissent pas de modèle d'analyse de ces systèmes complexes. Il revient donc aux spécialistes d'économie de la santé, en collaboration avec d'autres disciplines, de concevoir et tester de nouveaux modèles d'analyse médico-économique prenant en compte cette complexité. C'est un enjeu crucial pour le système de santé, qui concerne l'analyse du parcours de soins au sens large (*case management, disease management etc.*).

Difficulté d'une « démonstration » telle qu'elle est exigée pour le développement de médicaments ou de dispositifs médicaux.

Les études randomisées contrôlées (ERC) ne sont pas faciles à conduire dans le domaine de l'ETP (homogénéisation d'administration des programmes par tous les investigateurs, effet centre, effet des associations de pathologies, effet contexte etc.). En 1996, l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) a publié un guide de recommandations sur la qualité des ERC (CONSORT), officialisé depuis par l'OMS. En 2008, le guide CONSORT a été étendu aux ERC sur les traitements non pharmacologiques, dont l'éducation thérapeutique (I. Boutron et al, 2008).

Cependant, la généralisation des conclusions de telles études risque de poser question : *il sera délicat d'inférer de la démonstration de la « rentabilité » d'un programme la rentabilité de la démarche éducative elle-même*. Les agences de santé, les « payeurs » exigent des équipes de cliniciens engagés dans l'éducation thérapeutique de définir eux-mêmes ces critères d'évaluation médico-économique : est-ce pertinent ? *Ne serait-il pas plus opérationnel de mettre en place une expertise d'économie de la santé au service des équipes engagées dans ces programmes ?*

Par ailleurs, l'ETP pourrait permettre de rendre le soin pleinement efficace par un mécanisme indirect, difficilement analysable et « prouvable » : l'amélioration de l'adhésion au traitement des patients atteints de maladie chronique, parce que, grâce à l'ETP, d'une part ils comprennent mieux le sens de leur traitement et donc son importance et améliorent leur sentiment d'efficacité personnelle, d'autre part, parce que l'ETP est un moment d'échange qui favorise l'établissement d'une relation de confiance entre le patient et l'équipe soignante.

Par ce mécanisme indirect, alors que le développement de l'ETP est à l'origine de coûts immédiats supplémentaires — sans doute relativement modestes, et ceci mériterait d'être évalué — pour le système de soins, il devrait progressivement générer une réduction progressive des coûts inhérents à la maladie chronique.

Le paradoxe de l'Éducation Thérapeutique du Patient

On est donc face au paradoxe suivant : le constat que l'ETP est une partie indispensable du soin mobilisant expertise et temps, face au constat que les méthodes actuelles d'évaluation sont inopérantes, partielles et souvent partiales, donc une valorisation de l'ETP difficile à fixer. *L'absence de démonstration doit-elle pour autant interrompre la reconnaissance du bien-fondé de ces programmes ? C'est sur la base de cet argument que la valorisation de l'ETP n'a pu être codifiée.*

Il serait en fait inconcevable de suspendre cette dynamique novatrice dans l'approche des maladies chroniques faute de critères solides d'évaluation. En effet :

- *peut-on raisonnablement imaginer de « couper » ou refuser les financements aux programmes d'éducation thérapeutique dans le diabète insulino-dépendant, dans la prise en charge des greffés cardiaques, des patients insuffisants cardiaques sous anticoagulant poly-médicamentés et en situation précaire, etc. ?*
- *à partir du moment où le système de soins reposera de plus en plus sur la compétence des patients à gérer sur une période donnée leur maladie et son traitement, et à utiliser l'offre de soins de manière raisonnée, comment ne pas soutenir financièrement cette nouvelle composante des soins ?*
- *est-il envisageable de remédier à cette situation par les seules contraintes sur les prescripteurs ?*

PROPOSITIONS

L'Académie nationale de médecine affirme avec force l'importance de la place de l'ETP comme partie intégrante des soins en général, et ce qui a été focalisé dans ce rapport sur les pathologies cardio-métaboliques vaut pour l'ensemble des pathologies chroniques. L'ETP contribue en effet à passer d'un modèle purement biomédical à un modèle bio-psycho-social des maladies, la relation soignant-soigné s'étant profondément modifiée, évoluant d'un style paternaliste ou autoritaire vers un partenariat. La prise de conscience de l'importance de l'intégration de l'ETP dans le soin représente une évolution majeure de la médecine contemporaine, au même titre que l'apparition de l'evidence-based medicine (Médecine Fondée sur les Preuves) ou que la reconnaissance du principe de respect de l'autonomie du patient.

Les réflexions menées par les deux groupes de travail conduisent à faire des propositions dans deux axes : la formation à l'ETP et sa valorisation.

Ces propositions détaillées ont servi de bases pour l'élaboration des recommandations annexées à ce rapport.

Formation des soignants à l'Éducation Thérapeutique du Patient

Principes de base

Pour que l'ETP soit réellement intégrée aux soins et diffuse plus largement en dehors des centres spécialisés, la formation à l'ETP devrait être systématisée, harmonisée et trouver un espace d'enseignement suffisant tant dans les formations initiales des professionnels de santé que dans leur formation continue (DPC).

La formation de base à l'ETP passe d'abord par l'apprentissage de la posture éducative que doit adopter le soignant. Cette posture, fondée sur des principes éthiques, doit s'appuyer notamment sur des savoir-faire en terme de communication, d'écoute et d'accompagnement du patient, et favoriser, outre l'acquisition des compétences d'auto-soin, les conditions d'une meilleure intégration de la maladie dans la vie de la personne malade. Au-delà de ces enjeux éducatifs, cette formation est une opportunité de rééquilibrer la répartition des apprentissages des futurs soignants entre les dimensions scientifiques et techniques d'une part, et relationnelles d'autre part, de façon à mieux répondre aux besoins des patients et à lutter contre la tendance actuelle à la déshumanisation de la médecine sans renoncer pour autant aux avancées technologiques. Pour le médecin généraliste, elle contribue à un exercice plus serein de sa pratique clinique. Pour le pharmacien, elle fait partie de l'acte pharmaceutique.

La formation de base à l'ETP est également l'occasion pour les différentes catégories de professionnels de santé de partager une culture commune qui favoriserait les coopérations pluri-professionnelles tant attendues dans la prise en charge des patients atteints de pathologie chroniques. Des enseignements à l'ETP intégrant plusieurs filières professionnelles lors de la formation initiale et lors d'ateliers collectifs d'analyse de pratiques dans le cadre du DPC, seraient également des éléments renforçateurs des coopérations entre professionnels de santé et contribueraient à l'organisation des filières de soins.

Cependant, si une posture éducative adaptée est nécessaire de la part de tout soignant traitant et suivant un patient atteint de maladie chronique, elle ne peut résumer la seule démarche d'ETP. Les soignants doivent également se former à développer les compétences d'auto-soin et d'adaptation à la maladie chez leurs patients. Au-delà d'une formation généraliste à l'ETP, ils doivent donc acquérir des savoir-faire spécifiques de la maladie chronique traitée.

Propositions pour les formations à l'ETP : Nous préconisons une formation initiale systématique, une formation continue de découverte (sensibilisation) et d'acquisition des éléments de la pratique clinique et/ou de la coordination des programmes, et une formation professionnalisante (niveau master).

1) Pour la formation initiale :

Adaptations structurelles :

1 : intégrer une initiation à l'importance de l'ETP et de « la posture éducative » dans la première année des études de santé (PAES) commune aux chirurgiens-dentistes, médecins, pharmaciens, sages-femmes et masseurs-kinésithérapeutes, et dans la formation des IDE.

Il est en effet important que cette information soit donnée lors de sessions conjointes aux futurs professionnels de santé pour développer une culture commune dans l'approche éducative quant aux changements de comportement en santé, aux problématiques de gestion d'une maladie chronique, et à la communication dans la relation de soins.

2 : demander aux étudiants futurs professionnels de santé de participer à un programme d'éducation de leur choix en ETP dans le cadre de leurs stages pratiques obligatoires au cours de leur formation initiale dans les structures hospitalières réalisant de l'ETP ou dans les unités transversales d'ETP ; dans les maisons de santé pluri-professionnelles ; dans des structures ambulatoires d'EPS...).

3 : proposer un enseignement de l'ETP dans le deuxième cycle des études de médecine et pharmacie, et la dernière année des études d'IDE, qui soit suffisamment lisible et concret (allant jusqu'aux attitudes et questions posées dans diverses situations) pour être évalué lors de l'examen classant national.

4 : créer un DES consacré à l'ETP dans le troisième cycle et un master pour l'acquisition d'une compétence supérieure. Dans le parcours pédagogique de ces diplômes, **soutenir l'approche réflexive et présenter les différents types d'analyse de pratiques en s'appuyant sur des bases théoriques et sur la création de groupes de réflexion** *Il faut limiter le nombre d'étudiants* (car les séminaires en amphi ne sont pas compatibles avec cette démarche) ou prévoir plusieurs animateurs par groupe d'étudiants, comme cela se fait en faculté de pharmacie. Ces ateliers sont destinés à favoriser l'expression des représentations des futurs soignants et à leur permettre de prendre conscience de l'intérêt de cette approche dans leur pratique clinique ultérieure.

5 : accélérer la réforme des études de diététicien (allongement de la durée de 2 à 3 ans) pour répondre au nouveau référentiel de compétences (qui intègre l'ETP). Les diététiciens sont en effet des acteurs importants de l'EPS et de l'ETP quant à la prévention et la prise en charge de l'obésité et des pathologies cardio-métaboliques qui sont des enjeux majeurs de santé publique.

6 : favoriser la « mise en commun » des différents enseignants de l'EPS et de l'ETP au sein des universités via un processus de décroisement,

et, au-delà, favoriser les enseignements multi-professionnels (associant notamment les étudiants en médecine, pharmacie et soins infirmiers) sous forme de modules communs.

Le faible effectif actuel des enseignants potentiels sur ces champs est un frein au développement d'un enseignement de qualité et de la recherche. L'élargissement des commissions pédagogiques et docimologiques aux enseignants des autres composantes des sciences humaines et sociales serait également un facteur favorable à cette transversalité. *Décloisonner les enseignements* est par ailleurs un élément susceptible de favoriser les coopérations entre futurs professionnels de santé *via* une meilleure identification de leurs rôles respectifs et le partage d'une culture commune.

Réformes pédagogiques :

- 7 : Développer le recours aux nouvelles technologies pour réaliser des simulations de situations cliniques « réelles » en EPS et ETP tant pour la formation que pour l'évaluation des étudiants.** *Les apprentissages en e-learning*, qui induisent forcément une modélisation pédagogique, nous paraissent une solution intéressante à développer pour obtenir une culture commune quant aux principes fondamentaux de l'ETP (notamment pour la posture éducative qui est la plus difficile à appréhender par les étudiants). Pour favoriser cette démarche, il serait utile de *créer au sein de la CPNES (Commission Pédagogique Nationale des Etudes de Santé) un groupe d'universitaires experts en ETP* chargé d'élaborer de nouveaux outils pédagogiques et des questions sur l'ETP à l'ECN (qui seraient soumises au CNCI). Nous attirons par ailleurs l'attention sur le fait que les nouvelles technologies ne sont qu'un des éléments de la formation à l'ETP qui ne peut être réduite à cette seule approche pédagogique.
- 8 : renforcer la cohérence entre l'approche recommandée en formation et le contexte de la pratique professionnelle.** Cet élément est essentiel pour que les futurs professionnels puissent intégrer les apprentissages universitaires dans leur pratique professionnelle quotidienne (c'est d'autant plus nécessaire que l'ETP est souvent perçue comme chronophage quant à sa mise en œuvre).
- 9 : veiller à l'intégration des identités de soignant et d'éducateur** Eviter l'empiètement de l'une sur l'autre en intégrant au maximum la pratique clinique éducative dans les différents enseignements traitant de la prise en charge des maladies chroniques. Le rôle des différents collègues d'enseignants est ici primordial.
- 10 : Former les futurs acteurs sociaux (assistantes sociales notamment) aux enjeux de santé publique, à l'intérêt de l'ETP et aux ressources disponibles pour les malades chroniques.** C'est d'autant plus important

au regard des besoins des personnes en situation de précarité et du fait des faibles interactions entre acteurs de santé et acteurs sociaux.

2) Pour la formation continue :

Pour la sensibilisation :

1 : Sensibiliser à l'ETP l'ensemble des professionnels médicaux et paramédicaux afin que ceux-ci en connaissent les enjeux et incitent d'avantage leurs patients « chroniques » à s'inscrire dans les séquences éducatives existantes. *Cette démarche pourrait être mise en place à l'échelon régional par les ARS en lien avec les organisations représentatives des professions médicales, pharmaceutiques et paramédicales, l'université, les écoles de formation ainsi que les organismes de formation continue. Afin de sensibiliser les professionnels à l'intérêt de l'ETP, des visites pédagogiques des structures mettant en œuvre les programmes d'ETP pourraient être organisées.* Une incitation pourrait être proposée: énonciation de priorité de santé publique, voire financière. Dans le contexte des limites de ressources dévolues au DPC des libéraux, une véritable prioritarisation devrait être mise en place.

Pour la formation de niveau 1 à la pratique clinique de l'ETP :

2 : homogénéiser la qualité des formations à la pratique clinique de l'ETP accessibles aux professionnels de santé. *Les recommandations de l'OMS de 1998 nous paraissent devoir être actualisées au regard de l'évolution du concept d'ETP, de l'élargissement de l'ETP à d'autres types de maladies chroniques que celles qui avaient servi de référence à ces recommandations, et des besoins propres aux différents profils d'exercice professionnel. Cette mise à jour pourrait être confiée à une commission nationale.* Pour les professionnels ayant déjà acquis une expérience dans l'ETP, *un système de validation des acquis et de l'expérience doit être formalisé à l'échelon régional via les ARS* afin de ne pas imposer de nouvelles formations à des professionnels déjà formés et expérimentés.

3 : Favoriser le partage d'expériences entre les différents acteurs de l'ETP par la création d'une coordination de l'ETP dans chaque région (voire département). Certaines régions, suite notamment à la création d'UTEP (Unités Transversales d'Education du Patient), ont déjà mis en place des journées d'échanges qui servent de lieu de formation continue et de rencontre entre les différents acteurs, soutenant ainsi les articulations entre les différents effecteurs de l'ETP (coordinateurs de programmes, éducateurs spécialisés dans une pathologie, soignants de premier recours), de l'activité physique adaptée... Ces journées intègrent ainsi des formations complémentaires spécialisées autour d'une compétence (ex : l'estime de soi, la gestion du stress) ou d'une problématique spécifique (ex : les cibles

éducatives et outils pédagogiques pour une pathologie donnée, promotion de l'activité physique chez le sujet obèse). Cette coordination territoriale pourrait être logiquement « intégrée » au comité de pilotage des pôles de compétences en éducation pour la santé qui disposent d'un site internet, sont déjà impliqués, pour la plupart, dans une veille documentaire intégrant l'ETP, et sont orientés vers la promotion de la santé des populations en situation de précarité qui sont les plus concernées par les maladies chroniques en particulier cardio-métaboliques.

4 : établir un référentiel pour chaque pathologie et problématique de santé quant à l'acquisition des compétences d'auto-soin et d'adaptation à la maladie par les patients concernés. *Ce référentiel devrait être au mieux élaboré par les sociétés savantes en lien avec les associations de patients et d'ETP. Ce ne devra pas être un référentiel opposable susceptible d'étouffer la créativité des soignants et équipes éducatives, mais il faudrait qu'il serve avant tout à définir les objectifs éducatifs, les approches et les outils pédagogiques recommandés. Il ne devrait pas non plus être opposable aux patients dont la Loi stipule bien que leurs soins (et leur remboursement) ne sauraient être conditionnés par le suivi d'un programme d'ETP. La mise à disposition de ce référentiel à tout soignant intéressé pourrait être réalisée via son insertion dans les sites web de toutes les structures impliquées dans le développement de l'ETP.*

5 : Favoriser la pratique réflexive via notamment l'intervision dans les réseaux de santé pluri-professionnels par la création de groupes de réflexion par rapport aux difficultés rencontrées dans la prise en charge des patients atteints de pathologie(s) chronique(s). Cette approche est destinée à favoriser l'expression des représentations des soignants et à leur permettre de prendre conscience de la relation entre leurs attitudes/comportements et ceux des patients. L'émergence des besoins de formations plus spécifiques (comme l'annonce de la maladie...) se fera naturellement au cours de ces séances, dans un processus d'élaboration où elles auront pris sens.

Pour la formation de niveau 2 à la coordination et l'évaluation de l'ETP :

6 : Soutenir l'harmonisation des approches pédagogiques des différents DU d'ETP, et les structurer de façon à ce qu'ils permettent aux participants d'acquérir des UE reconnues par les différentes universités. Ce point est essentiel pour que, d'une part, la qualité de la formation à l'ETP soit moins hétérogène, et d'autre part, que les participants puissent faire valoir les compétences obtenues dans le cadre de l'inscription ultérieure à un master. *On pourrait renouveler ce que l'INPES avait organisé en 2006 (une rencontre entre les différents responsables de DU d'ETP). Le partage d'une culture commune quant à la pratique de l'ETP étant maintenant acquis, cette démarche aurait de bonnes chances de répondre à*

l'objectif souhaité. *Les conférences des doyens des facultés de médecine, pharmacie, odontologie, pourraient être impliquées.*

Pour la formation de niveau 3 professionnalisante :

7 : Développer l'offre de masters mixtes EPS/ETP sur le territoire national.

Ces masters permettront ainsi de former de véritables experts susceptibles de contribuer, au sein des ARS et des institutions nationales, à l'organisation de la prévention et de l'ETP sur le territoire et, au sein des universités, au développement de la recherche et de l'enseignement.

Valorisation de l'Éducation Thérapeutique du Patient

Pourquoi il faut financer l'ETP et miser sur le changement de paradigme qu'elle représente

L'introduction de l'ETP en médecine pose des questions inédites, et en l'occurrence non résolues, pour la valorisation, mais ceci ne doit pas être un argument pour refuser son financement, et on peut encore donner deux arguments :

- 1) l'ETP contribue à l'émergence d'une citoyenneté de santé**, indispensable dans un pays où la consommation de médicaments *per capita* est déraisonnable et où l'errance médicale et la multiplication désordonnée des actes représentent un fléau médical et économique. *L'ETP représente aussi un élément de l'amélioration des inégalités sociales de santé dans une époque où émerge la notion de démocratie sanitaire.*
- 2)** Dans un article publié dans la revue *Débat*, l'économiste de la santé Claude Le Pen souligne la révolution épistémologique que supposerait **une valorisation de l'acte médical reposant non seulement sur la technicité mais également sur la réflexivité**, incluant sa capacité au dialogue (comme le proposait déjà le pôle de nomenclature de la CNAMTS de 2002 en reconnaissant *un acte d'intelligibilité*). Il nous semble précisément qu'un apport majeur de l'introduction d'une démarche d'ETP, une « innovation » majeure de la médecine contemporaine, est d'obliger le soignant à adopter cette posture radicalement nouvelle. *Il est illusoire d'imaginer qu'une telle révolution se fasse à moyens constants.*

Quand et comment assurer le financement ? Principes de base

En 2002 le pôle nomenclature de la CNAMTS a édité une « nomenclature de l'activité d'éducation thérapeutique en groupe » assortie de propositions pour la rémunération de l'ETP, notamment la possibilité pour chaque patient chronique éligible à l'ETP de disposer de « *carton à souche ETP* » lui permettant d'accéder aux programmes d'ETP initial, de suivi et de reprise et ouvrant ainsi

la question du financement de l'éducation thérapeutique. *Celle-ci devrait être reprise. Il faut enfin réfléchir aux deux questions-clés : comment assurer un financement réel et pérenne de l'ETP réalisée en milieu hospitalier, et comment créer le financement qui permettra à l'ETP de se développer en médecine de ville* : il ne s'agit pas de déplacer le financement de l'hôpital vers la ville, mais bien de créer les conditions des deux activités, la complémentarité et la coordination entre ces deux organisations permettant de resserrer les liens ville-hôpital pour une optimisation du parcours de soin. Ainsi, il apparaît justifié de valoriser le temps et l'expertise en ETP à condition que celle-ci s'inscrive dans une approche cohérente et coordonnée de la maladie chronique.

Propositions pour une valorisation de l'Éducation Thérapeutique du Patient

1. Susciter l'intérêt pour l'ETP : Cette reconnaissance de l'importance de l'ETP passe par l'octroi d'une place significative à :

- son enseignement dans les études de médecine, de pharmacie, et de tout professionnel de santé et des acteurs du système de soins, comme on l'a vu en détail plus haut ;
- sa place dans les congrès médicaux : au delà des congrès entièrement dédiés à l'éducation thérapeutique, organisés notamment par la Société Européenne d'Éducation Thérapeutique (SETE), l'Association Française pour le Développement de l'Éducation Thérapeutique (AFDET), et plus récemment l'Association Santé Éducation Formation (SEFOR), *les sociétés savantes* impliquées dans les différentes maladies chroniques et leur prévention doivent consacrer dans leurs congrès et leurs sites internet une place spécifique plus importante à l'ETP, montrant que celle-ci n'est pas en seconde ligne mais qu'elle est sur le même plan que les données « scientifiques ». On peut citer en particulier les nombreuses actions de la Fédération Française de Cardiologie (bourse de recherche éducation-prévention, publication de brochures d'éducation etc.) et de la Société Française de Médecine Vasculaire ;
- la recherche en ETP, valorisée et diffusée notamment par sa Société savante, la Société Européenne d'Éducation Thérapeutique (SETE), doit être soutenue, en particulier celle portant sur les modalités de son évaluation ; et les publications dans ce domaine, y compris celles paraissant dans des revues spécialisées dans l'ETP, doivent être reconnues par les évaluateurs de la recherche.

2. Le programme d'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins L'ETP n'est pas un événement ponctuel mais un processus continu et personnalisé. Elle est donc présente tout au long de la chaîne de soins, d'où

le rôle majeur du médecin traitant. Cette proposition affirme la reconnaissance de celui-ci dans le développement et la mise en œuvre de l'ETP.

3. **L'accès à l'ETP des personnes en situation de vulnérabilité est une priorité** Les programmes d'ETP doivent inclure une évaluation des difficultés de compréhension (*health literacy*) — c'est un des éléments du « diagnostic éducatif » — et proposer des solutions aux difficultés de compréhension. La formation des intervenants doit inclure une formation à la communication, à la prise en compte de ces difficultés. Il faut favoriser *les équipes mobiles* capables d'aller dans les quartiers concernés en collaboration étroite avec les acteurs de la promotion de la santé (travailleurs sociaux, agents des collectivités locales...) L'accès à l'ETP (et à l'éducation en santé) doit être envisagé systématiquement pour tout patient chronique, indépendamment des perceptions, jugements, et représentations des soignants. *Dès l'annonce de maladie chronique, une proposition d'ETP doit être formulée.*
4. **L'ETP sollicite de nouvelles compétences pour les professionnels de santé et de nouveaux métiers à définir.** L'ETP est un champ dans lequel *la délégation de tâches et la coopération professionnelle* prennent tout leur sens. Des expérimentations doivent être favorisées, notamment pour les nouveaux métiers. Cependant, dans la mesure où l'ETP « fait partie intégrante du soin », la définition de ces nouveaux-métiers doit reposer sur une coordination précise avec l'activité de soin et un contenu de formation de ses acteurs en adéquation avec les contenus médicaux.
5. **L'ETP est une démarche de proximité**, d'où l'importance du rôle donné au *trio de proximité* — *médecin généraliste, pharmacien, infirmière libérale* — travaillant en concertation avec les structures hospitalières, avec un vrai maillage territorial et en utilisant les nouvelles techniques d'information et de communication ; l'ETP doit être développée *en soins primaires* et dans les centres de proximité (Centres Hospitaliers Généraux, maisons de santé etc.).
6. **La recherche sur les critères d'évaluation et les dimensions médico-économiques de l'ETP est une priorité absolue** La définition de ces critères représente un champ de recherche majeur. En particulier, il revient à l'économie de la santé, en collaboration avec d'autres disciplines, de concevoir et mettre à l'épreuve de *nouveaux modèles d'évaluation médico-économique complexe*, permettant de mieux orienter les décisions de financement.
7. **Les modalités de financement doivent être clarifiées** pour ne pas nuire au développement et à l'analyse de pertinence des programmes d'ETP.
8. **La réflexion sur la mise en œuvre de l'ETP en soins primaires passe par une réflexion sur le temps médical.**

CONCLUSION

La reconnaissance officielle récente, ayant force de loi, de l'Éducation Thérapeutique du Patient comme partie intégrante des soins pose un défi majeur, car il s'agit d'un bouleversement de la pratique médicale dont la réalisation est loin d'aller de soi. On peut en effet s'interroger sur les raisons qui font que, plus de 30 ans après l'annonce de l'avènement du modèle bio-psycho-social des maladies, malgré de multiples travaux théoriques, ces difficultés persistent.

Nous pensons qu'il faut une approche volontariste, portant à la fois et simultanément sur la formation — initiale et continue — des soignants et sur l'organisation des soins, autour d'idées encore mal intégrées comme la chronicité des maladies, l'autonomie du patient, la notion de médecine de la personne.

Plutôt que de se demander : dans le système de soins actuel, peut-on faire de l'ETP ? Il faut se dire : organisons le système de soins pour qu'on puisse y faire de l'ETP, dans la mesure où celle-ci apparaît comme une nécessité.

Cette organisation passe par deux points-clefs : la formation à l'ETP et sa valorisation.

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine est consciente que la mise en place de l'ETP ne pourra se faire que par étapes, en s'adaptant à une conjoncture peu favorable en terme de moyens, et en tenant compte des obstacles structurels à lever à terme. C'est pourquoi, ses recommandations sont graduées en fonction de leur faisabilité, à court, moyen et long terme.

A — Ce qui peut être mis en œuvre immédiatement, dans le cadre des structures existantes, avec ou sans aménagements.

I — La formation

L'enseignement de l'ETP doit permettre à la fois d'axer la consultation médicale sur le malade plus que sur la maladie et de favoriser l'indispensable travail d'équipe entre tous les professionnels du parcours de soins.

- 1. Adapter la formation des médecins à une relation interactive avec le patient, d'écoute et d'éducation, au-delà de la simple prescription.*

Cette formation doit être introduite dès le premier cycle, sous forme d'initiation par des mises en situation concrètes, comme cela est déjà

obligatoire en faculté de pharmacie. Elle doit être poursuivie en deuxième cycle, sous la forme d'un module de formation à l'ETP comptant dans l'examen classant national (ECN), avant de faire l'objet d'un DES en troisième cycle. La création d'un master ETP consoliderait l'ensemble.

2. *Enseigner l'ETP dans toutes les écoles professionnelles de santé* (infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes, podologues...) pour permettre une coordination effective en pratique dans le parcours de soins du patient.
3. *La formation permanente à l'ETP* des médecins, généralistes et spécialistes, doit être un des objectifs prioritaire du Développement Professionnel Continu (DPC) pour ceux dont la formation initiale n'a pas été assurée. Elle doit être validée par un diplôme reconnu.
4. *Tous les promoteurs de programmes ETP auprès des ARS* doivent justifier d'une formation initiale ou d'un diplôme délivré à l'issue de la formation continue.

II — L'organisation

L'ETP doit être organisée pour y faciliter l'accès du patient et à assurer l'efficacité de sa prise en charge

1. *L'ETP doit être consolidée dans les établissements hospitaliers et développée dans le secteur libéral, en favorisant l'harmonisation des deux secteurs au bénéfice des patients.* L'ETP doit être poursuivie pour les patients hospitalisés selon les modalités actuellement prévues, mais il est impératif de l'élargir au secteur ambulatoire en mobilisant l'ensemble des structures existantes (centres mutualistes, maisons de santé, cliniques privées, maisons de retraite etc...), et en aidant les réseaux de soins, qui ont fait la preuve de leur utilité en matière d'ETP, à poursuivre leur action.

Dans les deux cas, l'ETP ne peut être assurée que par une équipe pluridisciplinaire, pilotée par le médecin qui aura été agréé par l'ARS comme responsable d'un programme préalablement validé. C'est à ce médecin, généraliste ou spécialiste, de déléguer les missions à l'équipe paramédicale et de les coordonner en fonction de l'évolution des pathologies des patients et des possibilités territoriales. Les associations de patients doivent être associées à cette démarche.

2. *Une coordination territoriale est indispensable pour harmoniser les ressources et faciliter l'accès des patients aux structures et programmes d'ETP.* Placée sous la responsabilité des ARS, cette coordination doit être d'ores et déjà envisagée dans un cadre innovant, en recourant le plus possible aux outils numériques afin de réduire les distances et de pratiquer un suivi plus efficace des patients. L'information doit être disponible sur internet, et garantie par une validation officielle.

3. *La coordination ville hôpital sera pilotée par le médecin généraliste, à qui il incombe de faire le lien entre les divers acteurs en charge de l'ETP, tout en continuant à assurer le suivi de son patient.*
4. *Le financement, actuellement un des freins majeurs à l'ETP, peut être facilité dans un premier temps en fléchissant différemment les budgets.*

Dans les établissements hospitaliers publics, il convient, dans l'immédiat, que les fonds destinés à l'ETP ne servent pas à pallier les déficits dans d'autres services... Par ailleurs, un budget spécifique peut être attribué aux séances d'ETP en fonction du coût de l'hôpital de jour.

Dans le secteur libéral, la Loi prévoit que les ARS assurent le financement à partir d'un fonds national d'éducation thérapeutique, mais des ressources pourraient d'ores et déjà être trouvées en réorientant et en contrôlant plus strictement les programmes actuels.

B. Ce qui nécessite une réforme du système actuel

1. *L'ETP doit être conçue selon plusieurs niveaux (1, 2, 3) d'intervention en fonction de l'importance de la prise en charge à prévoir. Les patients les plus fragiles doivent être les premiers concernés. Pour les personnes âgées fragilisées à domicile, il faut prévoir un suivi sur place par les paramédicaux, en particulier infirmiers ; les personnes précaires devraient pouvoir être accueillies gratuitement en ambulatoire dans les maisons de santé ou de soins afin d'être prises en charge autrement qu'en urgence.*
2. *Les programmes d'ETP doivent se démarquer des simples programmes d'accompagnement, sur une base spécifiquement établie par un comité national intégrant l'ensemble des acteurs du parcours de soins, en particulier les sociétés savantes de chaque spécialité et les associations de patients. Les promoteurs devront s'engager à s'y conformer, sauf aménagements en fonction des exigences des ARS liées à des particularités régionales. Leur contenu sera périodiquement révisé*
3. *L'évaluation doit faire partie du programme d'ETP. Un référentiel d'évaluation fondé sur des critères nationaux devra être fourni aux équipes d'ETP afin de mesurer l'activité, la qualité des structures et du personnel éducatif et la satisfaction des patients. L'évaluation des résultats pourra faire l'objet d'un référentiel pour chaque discipline, sous la direction de la HAS, avec la collaboration des sociétés savantes.*
4. *La pratique de l'ETP nécessite une rémunération forfaitaire distincte de celle des soins.*
5. *L'absence de recherche en ETP est un frein majeur à son développement. Des études de cohortes sont indispensables pour mieux caractériser*

les besoins thérapeutiques et psycho sociaux des patients et hiérarchiser les critères d'évaluation et la stabilité des résultats.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

François Bourdillon (ancien président de la Société Française de santé publique), Alain Coulomb (ancien directeur de la HAS, président de Coopération santé), Xavier Debussche (Président de la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) de La Réunion), André Grimaldi (chef du service de diabétologie, Pitié-Salpêtrière, Paris), Solange Ménival (vice-présidente du conseil régional d'Aquitaine Présidente de la Commission Santé de l'ARF Association des Régions de France — Présidente du Réseau ENRICH, réseau européen des régions pour améliorer la santé du citoyens — Présidente de l'ISPED, Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement de l'Université de Bordeaux 2), Patrick Tereygeol (ARS Ile-de-France), Claude Le Pen (économiste de la santé, Paris-Dauphine).

RÉFÉRENCES

- [1] BARRIER Ph. — L'auto-normativité du patient chronique : approche méthodologique, implications pour l'éducation thérapeutique du patient [thèse]. Paris : Université Paris 5-Sorbonne, 2007, 633 p.
- [2] BOUTRON I., MOHER D., ALTMAN D.G., *et al.* — Extending the CONSORT statement to randomized trials of no pharmacologic treatment: Explanation and elaboration. *Ann. Int. Med.*, 2008, 148, 295-309.
- [3] CANGUILHEM G. — Le normal et le pathologique (1943). PUF, 1966.
- [4] D'IVERNOIS J.F., GAGNAYRE R. — Les compétences des soignants en éducation thérapeutique. *ADSP*, 2005, 52, 69-72.
- [5] D'IVERNOIS J.F., GAGNAYRE R., membres du groupe de travail de l'IPCEM. Compétences d'adaptation à la maladie du patient : une proposition. *Educ. Théor. Patient/Ther. Patient. Educ.*, 2011, 3(2), S201-S205.
- [6] ENGEL G.L. — The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 1977, 196, 129-36.
- [7] FOUCAUD J., *et al.* — Enquête INPES 2005 : État des lieux de la formation initiale en éducation thérapeutique du patient en France. Résultats d'une analyse globale pour dix professions de santé. *Evolutions*, 2008, 12, 1-6.
- [8] GOLAY A., LAGGER G., GIORDAN A. — Comment motiver le patient à changer ? Paris, Éditions Maloine, 2011.
- [9] KATZ J. — The silent world of doctor and patient, London: Collier, Mac Millan Publishers, 1984.
- [10] LACROIX A. — Quels fondements théoriques pour l'éducation du patient ? *Santé publique*, 2007, 19 (4), 271-281.

- [11] MILLER L.V., GOLDSTEIN J. — More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N. Engl. J. Med.* 1972, 286, 1388-91.
- [12] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS) — Éducation Thérapeutique du Patient : Programmes de formation continue pour professionnels de soins(dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. Recommandations d'un groupe de travail de l'OMS 1998.
- [13] REACH G. — Comment l'éducation thérapeutique est-elle possible ? *Traité de Diabétologie*, A. Grimaldi, éditeur, Flammarion, 2008, 485-488.
- [14] SCHÖN D.A. — Le praticien réflexif. À la recherche du savoir caché dans l'agir professionnel. Montréal : Les éditions logiques, coll. Formation des maîtres, 1994, 418 p. [1^{re} édition en anglais : 1983].

COMMUNIQUÉ

Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 3 décembre 2013, a adopté le texte de ce communiqué avec 61 voix pour, 3 voix contre et 3 abstentions.

À propos d'éventuels effets indésirables graves après la vaccination antipapillomavirus humains en France

Pierre BÉGUÉ *, François BRICAIRE * (Rapporteurs)

Au nom de la commission VII (Maladies infectieuses et médecine tropicale)

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

À l'occasion de faits récents mettant en cause la responsabilité du vaccin anti-papillomavirus (HPV) Gardasil ® dans la survenue d'un cas de démyélinisation chez une jeune fille de 15 ans, l'Académie nationale de médecine tient à rappeler les points suivants :

Toute vaccination constitue une stimulation antigénique provoquant une réponse immune nécessaire à la protection recherchée.

Vouloir prouver une relation entre un geste aussi fréquent que la vaccination et un fait pathologique rare, tel qu'une maladie démyélinisante, est extrêmement difficile [1]. À ce sujet, il importe de souligner qu'il ne faut pas confondre causalité et simple coïncidence temporelle.

Les vaccins HPV font ainsi l'objet d'une surveillance particulière au regard des maladies auto-immunes (MAI). En effet, les MAI étant plus fréquentes chez les femmes jeunes, la recommandation d'une telle vaccination généralisée chez les adolescentes et les femmes jeunes a suscité la mise en place d'études de **cohortes** concernant cette tranche d'âge, afin de connaître la prévalence des MAI avant la diffusion de ces vaccins et de pouvoir ainsi surveiller leur évolution post-vaccinale.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

À ce jour, les études scientifiques de bonne qualité n'ont jamais démontré de relation entre un vaccin et une maladie neurologique démyélinisante ou toute autre MAI. La première cohorte étudiée en 2006 à partir de bases de données recueillies en Californie du Nord avant la mise en place de la vaccination HPV a estimé le nombre de cas attendus de plusieurs maladies de ce type dans un délai de 6 semaines après une vaccination virtuelle [2]. D'autres cohortes ont été étudiées ensuite, en particulier au Danemark et aux États-Unis. Les résultats obtenus ne montrent pas de différence entre les maladies auto-immunes spontanées et celles qui surviennent dans les populations de vaccinées [3-5].

En France, l'étude de cohorte menée sur les affections de longue durée (ALD) à partir de la consultation de la base de données du Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie ou SNIIRAM, prévue dans le Plan de Gestion de risques français (PGR), analyse l'incidence de neuf maladies auto-immunes chez 1 083 978 jeunes femmes vaccinées (en comparaison de 4 660 575 jeunes femmes non vaccinées). Il n'y a pas de différence des taux d'incidence des maladies auto-immunes étudiées entre les groupes des vaccinées et des non vaccinées (2,14 pour 10 000 personnes-années chez les vaccinées, 2,06 pour 10 000 personnes-années chez les non vaccinées) [6].

Il faut rappeler que les avantages des vaccinations se mesurent en termes de bénéfice pour les populations : éradication mondiale de la variole, élimination de la diphtérie, de la poliomyélite en France ou quasi disparition du tétanos. Une évaluation objective et de qualité ne devrait se faire qu'en terme d'analyse bénéfice-risque. C'est ainsi que, comme tous les vaccins, les vaccins anti-papillomavirus humains sont dans cette lignée. Ils ont démontré leur intérêt pour la prévention des lésions prédisposant au cancer du col utérin [7]. Leur recommandation pour la prévention de cette maladie demeure donc justifiée et ni le vaccin ni le vaccinateur ne doivent être discrédités.

RÉFÉRENCES

- [1] BÉGUÉ P., GIRARD M., BAZIN H., BACH J.F. — Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2012, 196, 1177-81.
- [2] SIEGRIST C.A., LEWIS E.M., ESKOLA J., EVANS S.J., BLACK S.B. — Human papillomavirus immunization in adolescent and young adults. A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2007, 26, 979-84.
- [3] CHAO C., KLEIN N.P., VELICER C.M., *et al.* — Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J. Intern. Med.*, 2012, 271, 193-203.
- [4] ARNHEIM-DAHLSTRÖM L., PASTERNAK B., SVANSTRÖM H., SPARÉN P., HVIID A. — Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adoles-

cent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden : cohort study. *B.M.J.*, 2013, 347, 5906. doi: 10.1136/bmj.f5906.

- [5] RASMUSSEN T.A., JORGENSEN M., BJERRUM S., *et al.* — User of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study. *B.M.J.*, 2012, 345, e 5823.
- [6] Commission nationale de pharmacovigilance. Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil®. 22 novembre 2011. [En ligne] Disponible sur <www.ansm.sante.fr>.
- [7] BÉGUÉ P., HENRION R., BLANC B., GIRARD M., SANCHO-GARNIER H. — Les vaccins des papillomavirus humains .Leur place dans la prévention du cancer du col utérin. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, 191, 1805-17.

CHRONIQUE HISTORIQUE

Le cinquantenaire de la première transplantation hépatique : du mythe à la réalité. Hommages à Thomas Starzl, Prix Lasker 2012.

Bernard LAUNOIS *

RÉSUMÉ

Immunosuppression chimique et réversibilité du rejet par les corticoïdes ont permis le développement initial des transplantations rénales et incité à entreprendre les transplantations hépatiques en 1963. Mais les obstacles ont été nombreux : indications opératoires erronées, immunosuppression inadéquate, difficulté diagnostique de l'étiologie de l'ictère post-transplant, mauvaise préservation du greffon. La cyclosporine transforma l'évolution.

SUMMARY

Chemical immunosuppression and the reversal of rejection permit to develop kidney transplantation and were incitative to start liver transplantation in 1963. However, the difficulties were many: wrong operative indications, inadequate immunosuppression, difficulty of etiologic diagnosis of jaundice, poor preservation of the graft. Cyclosporine was the key-step of the success.

René Küss effectua le 22 juin 1960 avec succès la première transplantation rénale non apparentée, conditionnée par une irradiation totale corporelle de 400 rads en 2 sessions et 300 rads supplémentaires sur la rate. Le fonctionnement du rein fut parfait jusqu'à la 5^e semaine où il se détériora. Une biopsie du rein le 17 août montra son infiltration par les lymphocytes et les plasmocytes. Küss prescrivit alors 60 mg par jour de 6-mercaptopurine et 40 mg par jour de prednisone. Ce fut donc le premier succès d'une transplantation d'organes entre non-apparentés et la première immunosuppression chimique obtenue au monde [1]. Dès qu'il en eut connaissance, Roy Calne se précipita à Paris car il y voyait la confirmation humaine de ses travaux

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Bernard LAUNOIS, même adresse

Article reçu le 18 novembre 2013, accepté le 18 novembre 2013

expérimentaux à Boston sur la 6-mercaptopurine et l'azathioprine. Le retentissement médiatique fut remarquable. Starzl écrivit en 1992 : « C'était réellement un tour de force extraordinaire ».

Mais l'atmosphère n'était pas en faveur de la transplantation. Mc Farlane Burnett, un immunologiste australien, avait obtenu en 1960 le prix Nobel pour ses travaux sur la tolérance et la sélection clonale qui est la clé de voute de l'immunologie moderne. Dans une mise au point publiée en janvier 1961 par le *New England Journal of Medicine* et intitulée « *New approach to immunology* », il écrivait : « On a beaucoup réfléchi sur les moyens de faire survivre ou fonctionner dans un environnement étranger des tissus ou des organes qui ne sont pas génétiquement ou antigénétiquement identiques au patient. Cette mise au point dresse un bilan hautement défavorable au succès » [11]. En Octobre 1963, T.E. Starzl publiait : « La réversibilité du rejet dans une homogreffe rénale humaine avec le développement ultérieur d'une tolérance. » Cette réversibilité était facilitée par l'injection de fortes doses de Prednisolone. La date de cette publication coïncida avec la réunion historique de Wasington du 26 septembre 1963 où Goodwin avaient invité tadivement Waddell et un jeune *Associate Professor*, T.E. Starzl. La réunion se tenait dans le bâtiment du *National Research Council* avec 25 participants. La liste comprenaient presque tous les chercheurs-clés qui avaient apporté une contribution dans ce domaine de la transplantation rénale T.E. Starzl ne connaissaient que Gopodwin et David Hume. Il y avait une incréibilité générale sur les résultats de Denver. Pour cette raison Starzl avaient apporté les pancartes murales de tous les malades et les éléments permettant d'illustrer ce qu'ils avaient appris. W. Waddell et lui réalisent qu'ils avaient le plus grand nombre de survivants après transplantation rénale que n'importe quelle autre équipe du monde entier. En 1990 parmi les 24 survivants à cette date 15 avaient été greffés à Denver.

Il faudra 2 ans pour que l'immunosuppression chimique associant azathioprine et prednisone rentre dans les faits.

Cette révolution qui venait de survenir était aussi imprévisible que la chute du mur de Berlin 26 ans plus tard. La transplantation rénale était devenue un « service-rendu aux malades » du jour au lendemain [12]. Quand l'année 1963 commence, il y a seulement 3 programmes actifs aux États-Unis, Boston, Richmond et Denver et à peu près le même nombre en Europe. Quand 1963 finit, c'était comme la ruée vers l'or des centres de transplantation rénale qui avaient largement proliféré » [10].

Thomas Starzl avait déjà travaillé à la *Northwestern Univeristy* à Chicago la transplantation expérimentale sur le chien avec la maîtrise de l'*outflow block* secondaire à la contraction des sphincters veineux sur les veines sus-hépatiques. À Denver, il étudie les facteurs qui déterminent la survie à court et à long terme des animaux d'expérience.

Les succès obtenus en greffe rénale incitent à débiter la greffe hépatique. La première a lieu le 1^{er} mars 1963 sur un enfant de 3 ans atteint d'atrésie biliaire depuis sa naissance L'intervention est effectuée par thoracophrénolapaotomie à travers le

8^e espace intercostal droit. Il existe un fragment d'iléon très adhérent au foie et qui doit être réséqué. Il existait une très importante circulation collatérale par hypertension portale. Le pédicule hépatique était inaccessible. Mais la salle du donneur fait savoir que le système de perfusion du foie du donneur a échoué ; il est urgent de procéder à l'ablation du foie. Le pédicule hépatique est clampé en masse, deux clamps sont placés au-dessus et en dessous du foie et le foie enlevé. Auparavant un *bypass* est placé entre la veine fémorale et la veine jugulaire. Le foie du donneur est mis en place. Les anastomoses veineuses sont faites à la soie 4-0. La continuité artérielle est rétablie. Le foie se recolore normalement. La situation est stable pendant 20 minutes. Puis un saignement diffus apparaît. Le Professeur Kurt Von kaulla diagnostique une Fibrinolyse. Pendant des heures, l'opérateur cherche à faire l'hémostase par des points en X et des ligatures. Finalement, le malade décède.

Deux autres malades seront opérés en 1963. Ils décèdent après 21 jours d'embolies pulmonaires liées au *bypass* fémoro-jugulaire. Ces résultats décourageants — même si la technique chirurgicale est validée — incite T.E. Starzl à retourner au laboratoire avec deux objectifs : améliorer la technique chirurgicale et le traitement immunosuppresseur. En 1899, Elie Metchnikoff avait publié un travail intitulé « Étude sur la Résorption des Cellules Sanguines » dans les *Annales de l'Institut Pasteur* où il décrit pour la première fois le sérum anti-lymphocytaire. Les premières références à l'action de ce sérum antilymphocytaire sur le rejet d'homogreffe furent celles de Woodruff. L'effet immunosuppresseur du sérum anti-lymphocyte a été confirmé non seulement sur les homotransplantations rénales et hépatiques sur le chien mais aussi sur les homotransplantations rénales chez l'homme. Finalement la première survie à long terme (400 jours) d'un patient avec une transplantation hépatique est obtenue en 1968. Les résultats de transplantation hépatique dans les deux centres pionniers sont médiocres à l'époque. En 1972 sur une série de 36 malades de l'université du Colorado, il n'y avait que 10 survies à 1 an et 3 seulement étaient vivants. Les raisons de ces insuccès étaient nombreuses. Les principales indications étaient posées pour des tumeurs malignes et des tumeurs trop importantes pour être réséquées. Malheureusement les taux de récides du cancer étaient très élevés. L'immunosuppression était inadéquate avec de fortes doses de corticoïdes provoquées par un ictère corrélé à un rejet et entraînant de très nombreuses affections opportunistes souvent mortelles.

En effet l'ictère post-transplant était souvent attribué à un rejet alors qu'il pouvait s'agir d'un ictère par rétention en rapport avec le montage biliaire utilise qui lui valut le nom de talon d'Achille de la transplantation hépatique. Mais il pouvait également s'agir d'une récive post-hépatitique B ou C. Or les moyens diagnostiques étaient quasi-inexistants. Enfin la préservation du foie prélevé était aléatoire entraînant une endotoxémie avec complications pulmonaires et surtout une thrombocytopénie majeure entraînant des transfusions quotidiennes de plaquettes. Les années 1970 furent pauvres en progrès. Néanmoins J. Bénichou montra que la perfusion de liquide de Collins dans le foie prélevé permettait des conservations de 6 à 8 heures. À la fin des années 1970 les résultats sont si décourageants que T.E. Starzl publie un

article intitulé : « *The Decline in Survival following Liver Transplantation* ». Il est assez honnête pour dire que sur 23 transplantations hépatiques consécutives, seulement 6 survivront. Mais il y a pire. Une lettre peu favorable est envoyée à tous les membres de la Société de Néphrologie du Colorado en janvier 1980 à propos de la cyclosporine réputée néphronéphrotoxique : « En raison de nombreuses rumeurs et accusations concernant le programme de Transplantation du Colorado, (le Professeur de Néphrologie) m'a demandé d'écrire aux léprologistes de l'État concernant le programme de transplantation. Il aimerait aussi savoir vos commentaires sur les conséquences potentiellement immorales et non éthiques. ». À ce moment, l'École de Médecine de Denver ne voulait plus soutenir le coût du programme de Transplantation hépatique. Le doyen de sa faculté ne croit plus en lui ; il affirme que l'Université n'est plus intéressée par la transplantation et que les essais de cyclosporine ne peuvent pas être poursuivis plus longtemps au Colorado. Les membres-clés de son équipe de transplantation comprenant son directeur de recherche clinique responsable de la transplantation hépatique, son anesthésiste, le *chairman* du département d'anesthésie sont licenciés. Ses crédits lui sont retirés. À Denver une réponse innocente à la question d'un journaliste aggrave encore les choses. Quand on lui demande si la bataille à l'intérieur de l'université est un combat de Titans, il répond : « qui est l'autre Titan ? », Voulant simplement dire qu'il était l'un d'eux. D'une manière regrettable, ceci a été mal reçu. T.E. Starzl dut se résigner à démissionner avec effet à la fin de l'année. Les dix lits de l'unité historique de transplantation hépatique du *Colorado General Hospital* sont convertis en bureaux administratifs. Même la plaque commémorant le 10^e anniversaire de la première greffe hépatique est retirée. Il disait avec humour : « Je ne sais où aller mais je sais où je ne peux pas rester ! ». Il avait antérieurement contacté l'Université de Californie-Los Angeles mais les conditions qui lui étaient offertes étaient si draconiennes qu'il ne pouvait que les refuser. Instruit par l'expérience, il négocie secrètement avec l'un de ses condisciples du John Hopkins qui est devenu chairman de l'Université de Pittsburgh. C'est le 31 décembre 1981 qu'il quitte en voiture Denver pour Pittsburgh par la nuit la plus froide de la veille de la nouvelle année qu'ont connue les États-Unis depuis 100 ans. Les 4 premières tentatives de transplantation hépatique à Pittsburgh décèdent entre 4 et 22 jours posant la question de savoir si les succès du Colorado étaient un artefact statistique voire même une fraude. Un matin en se rendant à son travail, Starzl entend une auditrice demandant quand les transplantations seront arrêtées en raison des échecs. Le 30 juin 1981, les 54 résidents et internes du département de médecine signent à l'unanimité une pétition qu'ils portent à leur chairman. Cette pétition proclame que la transplantation hépatique est un objectif irréaliste qu'il n'est pas éthique de poursuivre. Fort heureusement les 22 malades suivants fournissent des résultats plus heureux que la petite série de 1980 de Denver. À partir de ce moment les 19 suivants ont une survie à long terme de 68 %.

En juin 1982 se tient une Conférence de Consensus organisée par le *National Institute of Health*. Elle établit que la transplantation hépatique est un service et n'était plus une intervention expérimentale. Le 8 septembre 1987, le Président des

États-Unis, Ronald Reagan, écrivait à Thomas Sterzl : « Vous avez exploré ce champ de la médecine avec une foi de pionnier, avec détermination et la volonté de vaincre l'inconnu. »

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KÜSS R. — History of Transplantation :Thirty-Five recollections. Paul Terasaki Ed. UCLA tissue Typing Laboratory Los Angeles California.
- [2] STARZL T.E. — Histoire des transplantations d'organe. Quatorzièmes Journées de Chirurgie Digestive Rennes. Faculté de Médecine de Rennes 2-4 Avril 1992.
- [3] BURNET M.F. — New Approach to Immunology. *New Engl. J. Med.*, 1961, 64, 24-34.
- [4] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., WADDELL W. — The reversal of rejection in human homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, 117, 385-395.
- [5] STARZL T.E. — History of Clinical transplantation. *World J. Surg.*, 2000, 24, 759-78.
- [6] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., VON KAULLA N., HERMAN G., BRITAIN R.S., WADELL W.R. — Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963 ; 117 : 659-676.
- [7] METCHNIKOFF E. — Études sur la résorption des cellules. *Annales de L'Institut Pasteur*, 1899, 10, 737-789.
- [8] WOODRUFF M.F., ANDERSON N.F. — Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti-lymphocytic serum on the survival of homografts in rats. *Nature* (London), 1963, 200, 702.
- [9] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PORTER K.A., IWASAKI Y., CERILLI J. — Use of heterologous anti-lymphoid agents in canine renal and liver homotransplantations and in human renal homotransplantations. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1967, 124, 301-318.
- [10] STARZL T.E., PUTNAM C.W. — Experience in hepatic transplantation. *W.B. Saunders Company Philadelphia Philadelphia*, 1967.
- [11] MARTINEAU G., PORTER K.A., CORMAN J., LAUNOIS B., CCHROTER T., PALMER W., PUTNAM C.W., GROTH C.G., PENN I., STARZL T.E. — Delayed biliary duct obstruction after orthotopic liver transplantation. *Surg.*, 1972, 72, 604-610.
- [12] LAUNOIS B., CORMAN J., PORTER K.A., RYERSON T., BOSTRONI S., GUSTAFSSON A., GROTH C.G., STARZL T. — Radioiodinated Rose Bengal kinetics in extrahepatic biliary obstruction and hepatic homograft rejection in the dog. *Surg. forum*, 1972, 23, 338-339.
- [13] LAUNOIS B., CORMAN J., MARTINEAU G., PUTNAM C.W., GROTH C.G., HALGRIMSON C.G., PENN I., STARZL T.E. — Liver transplantation at the University of Colorado. Cours International de Transplantation, Lyon, 1972 SIMEP Ed. p. 61.
- [14] LAUNOIS B., CORMAN J., MARTINEAU G., STARZL T.E. — Voie d'abord minale de la veine cave inférieure sus-hépatique. *Mem. Acad. Chir.*, 1874, 100, 429-431.
- [15] CHOU J., HALGRIMSON C.G., WEIL R. 3RD, KOEP L.J., STARZL T.E. — Canine and human liver preservation for 6 to 18 hr by cold infusion. *Transplantation*, 1977, 24(6), 407-11.
- [16] STARZL T.E. — The Puzzle People. Pittsburgh and London, 1992.
- [17] STARZL T.E., KLINTMALM G.B.G., PORTER K.A., ITWATSUKI S., SCHROTER G. — Liver transplantation with use of cyclosporine A and prednisone. *New Engl. J. Med.*, 1981, 305, 266-269.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Séance du 10 décembre 2013

Jean-François MATTÉI et Israël NISAND. Où va l'humanité ? LLL ; 2013.

Ce petit ouvrage de moins de cent pages regroupe les conférences prononcées par les auteurs au Forum européen de bioéthique qui s'est tenu à Strasbourg en janvier 2013. La question posée reste sans réponse et nous ramène au débat entre probabilistes qui pensent que l'évolution est le fruit du hasard et déterministes qui croient à un enchaînement d'événements, chacun étant la cause du suivant. Pour les premiers, la liberté de l'homme introduit un facteur d'imprévisibilité ; pour les seconds, le rôle du hasard se réduit avec les progrès de la science qui déterminent notre futur.

Le premier texte d'Israël Nisand porte plus sur les débuts de l'humanité que sur son avenir ; mais il est clair que l'un conditionne en grande partie l'autre. L'auteur rappelle que l'homme, tel qu'il est apparu au cours de l'évolution, n'était pas destiné à survivre à cause essentiellement de la néoténie, c'est-à-dire du fait que son développement est imparfait à la naissance et qu'il manque totalement d'autonomie. Son immaturité cérébrale et la lenteur de l'acquisition de ses caractères sexuels en font un être fragilisé. Israël Nisand s'écarte par-là de Darwin pour lequel l'évolution sélectionne les caractères permettant la survie et se rapproche de Rousseau qui, comme lui, juge que, si l'animal est bien pourvu dès le départ par la nature, il ne gagne rien par la suite. L'instinct est rigide et ne permet pas de trouver de solutions nouvelles. En revanche, l'homme pour Rousseau est perfectible et libre. Il « se crée lui-même » et l'insatisfaction de ses désirs l'incite à se projeter dans le futur. De même pour Israël Nisand, « l'homme, pour survivre, compense sa faiblesse en habitant le temps ». Rousseau insiste sur l'importance du passage d'un état naturel à un état social et Nisand parle d'une « seconde naissance » acquise par la vie sociale, ce qui les amène, tous deux, à insister sur l'importance de la communication par le langage qui permet d'acquérir expérience et culture. De même, Israël Nisand nous parle de la tendance des néotènes à toujours vouloir plus de richesse et les qualifie de « grands avides ». Il aurait pu rappeler la phrase célèbre qui ouvre la deuxième partie du *Discours sur l'origine et les fondements de l'inégalité parmi les hommes* : « Le premier qui ayant enclos un terrain, s'avisa de dire, ceci est à moi, fut le vrai fondateur de la société civile ». Israël Nisand a, évidemment, l'avantage sur Rousseau d'appuyer son raisonnement sur les connaissances d'aujourd'hui, que ce soit en aide médicale à la procréation ou en génétique. La première permet la fécondation,

mais ne modifie en rien la nature de l'enfant qui va naître. En revanche, créer des hommes « transgéniques » comme on le fait pour les souris dans le but d'obtenir un être amélioré serait pour lui « la ligne jaune ». Il vaut mieux garder la faiblesse du néotène qui nous a contraints à la perfectibilité que de chercher l'amélioration du génome qui ne garderait que les gènes accroissant nos performances et arrêterait l'aventure humaine. Israël Nisand n'aborde cependant pas la question du contrôle du génome de la descendance par dépistage pré conceptionnel lorsque la prévalence d'une maladie génétique dans une communauté y conduit. On a pu ainsi réduire en Israël l'incidence de plusieurs maladies récessives en évitant les mariages entre hétérozygotes. Il laisse de côté aussi la question des dépistages préimplantatoire et prénatal qui, eux aussi, conduisent à diminuer la prévalence dans la population de maladies porteuses de handicaps majeurs.

Jean-François Mattéi aborde en premier la question de savoir si le corps se confond avec la personne. Le corps est-il une « simple enveloppe » ou une partie indissociable de notre personnalité. La réponse est ambiguë parce qu'en fait il est les deux. Recevoir un greffon qu'il s'agisse de rein, de cœur ou de foie ne modifie en rien notre image. Il n'en est pas de même pour le visage par lequel on nous reconnaît. D'où les questions éthiques posées par ce type de greffe. Notre corps ne nous appartient pas puisqu'il n'a pas de valeur patrimoniale et un chercheur ne peut pas déposer un brevet sur des cellules provenant d'un malade ou sur un gène qu'il a séquencé. A l'inverse, le corps et, essentiellement, le cerveau est le support de la pensée et le moi depuis Descartes se confond avec la pensée. Il est clair aussi que notre moi change profondément dans des circonstances exceptionnelles comme les suites d'un accident grave ou la torture. JF Mattéi conclut qu'en fait la pensée est consubstantielle au corps. La deuxième question qu'il se pose est celle des rapports de la médecine avec le corps humain ? Depuis toujours la médecine répare, le but étant de rétablir la situation ayant précédé la maladie. Tout ce qui peut être fait pour réparer est licite que la réparation soit la pose d'une prothèse, la greffe d'un organe, l'administration de cellules et la thérapie génique limitée aux cellules somatiques. Cette réparation peut avoir des limites en ce sens qu'elle ne doit pas nuire à autrui. Peut-on manipuler des cellules souches embryonnaires humaines dans un but thérapeutique ? La question n'est pas discutée dans ce texte. Améliorer l'homme, non en le réparant, mais en le transformant appelle des réponses différentes. Il s'agit là de surmonter nos limites biologiques par les progrès de la technique en utilisant les modifications de notre génome germlinal, la psychopharmacologie, l'intelligence artificielle, le dopage chez le sportif, le but ultime étant la quête de l'immortalité. Houellebecq dans son livre *La Possibilité d'une île* décrit une secte faite d'élus dont le héros du roman, Daniel, se reproduisant par clonage de leur ADN, ce qui permet une succession d'existences copies conformes. Le livre s'achève sur cette conclusion pessimiste de Daniel 25 sur les résultats obtenus chez ces « transhumains » : « Le bonheur n'était pas un horizon possible ». Si l'hypothèse du clonage reproductif est peu probable, la poursuite de l'évolution de l'espèce Homo sapiens en relation avec l'évolution du milieu dans lequel il vit et les nouvelles techniques qu'il acquiert reste

posée. Une dernière perspective n'est pas l'amélioration et la transformation de l'homme actuel, mais la création d'un homme nouveau à partir de matières organiques. C'est la biologie de synthèse qui en est à ses balbutiements puisqu'elle n'a pas encore réussi à créer une bactérie.

Jean-François Mattéi préfère en rester à la médecine réparatrice et à l'amélioration du milieu dans lequel nous vivons. Il reste fort à faire dans ce monde où sévissent encore épidémies, guerres et famine avant de chercher à créer une secte de « trans-humains » qui, comme dans le roman de Houellebecq, se reproduiraient dans une île isolée au milieu d'un monde de sous hommes laissés à leur triste sort.

Raymond ARDAILLOU

VIE DE L'ACADÉMIE

Proclamation des lauréats du concours 2013 Remise des prix et des médailles

Daniel COUTURIER *

La proclamation des lauréats de l'Académie nationale de médecine n'est pas une séance rituelle ni même une agréable occasion de rencontrer les chercheurs sélectionnés par les trois jurys des prix.

Cette manifestation est le témoin de l'implication concrète de l'Académie dans le progrès des connaissances en santé.

Je dois rappeler avec quel soin les candidatures sont examinées par les membres de l'Académie.

L'évaluation est menée grâce aux contributions actives d'une cinquantaine de nos membres : la qualité de leur rapport et de leur contribution aux décisions du jury sont les garants de la rigueur et de la sélection.

La portée et la qualité des travaux sont les critères du choix mais il faut aussi respecter rigoureusement les souhaits des donateurs. C'est là un impératif qui ne doit pas être contourné. Je saisis l'occasion pour remercier les initiatives généreuses qui ont été faites récemment pour nous permettre de renforcer et d'étendre la liste de nos prix et subventions, notamment la société Nestlé Waters pour la subvention qu'elle accorde à la recherche en physiologie et physiopathologie. La Société d'Histoire de la Médecine qui contribuera à doter le Prix d'histoire de la Médecine.

En 2013, pour une valeur totale de 290 000 Euros, l'Académie décerne 31 prix ou subventions à 34 lauréats puisqu'il y a 3 prix partagés.

Avant d'appeler les lauréats de cette année pour les féliciter, leur remettre leur prix et situer rapidement la nature et la valeur de leur travail, je voudrais essayer de répondre succinctement à la question : « Qui sont nos Lauréats ? ».

Ils sont médecins pour près des $\frac{2}{3}$ d'entre eux. La médecine est leur formation initiale mais la plupart ont acquis une formation scientifique complémentaire dont

* Secrétaire adjoint de l'Académie nationale de médecine

témoigne un doctorat d'université. $\frac{1}{3}$ sont des biologistes de formation purement scientifique ou des pharmaciens biologistes.

Nos lauréats ont accompli les travaux qui leur doivent l'attribution d'un prix pour la moitié d'entre eux dans les grands instituts de recherche INSERM, CNRS, Institut Pasteur. Moins souvent, ils ont accompli leurs travaux dans une institution hospitalo-universitaire ou hospitalière et quelques fois sur le terrain, sans support institutionnel.

Les thèmes qu'ils ont abordés dans leur recherche appartiennent pour les $\frac{2}{3}$ d'entre eux à la recherche translationnelle, à la recherche clinique, à la médecine sociale. Mais la recherche fondamentale a été l'objet de recherche pour 1 sur 4 des lauréats.

Enfin, si l'on considère le moment de leur cursus où l'Académie leur apporte sa reconnaissance et ses encouragements, on constate qu'ils sont âgés pour la moitié d'entre eux de moins de 40 ans et pour $\frac{1}{3}$ d'entre eux de moins de 35 ans.

Ce que nous constatons cette année n'est pas un fait isolé : les relevés des années précédentes apportent des résultats voisins, notamment quant à la contribution des jeunes au palmarès de l'Académie.

Ainsi, l'Académie que l'on accuse volontiers de se tenir à l'écart des activités bouillonnantes des générations montantes offre par ses prix un soutien et un encouragement aux jeunes chercheurs dans le développement de leur carrière et prouve l'intérêt qu'elle porte à l'investissement des jeunes générations dans la recherche.

Ces propos font écho aux souhaits exprimés par notre Président de l'Académie, François-Bernard Michel qui, incitait notre compagnie à développer sa relation avec le monde qui nous entoure où figurent, comme préoccupation privilégiée, les générations montantes.

Je voudrais rapprocher cette forte représentation des jeunes dans la liste de nos lauréats de l'initiative visant à les associer aux réflexions de notre compagnie : c'est dans cet esprit qu'est née l'idée d'un dispositif proposant que les jeunes en formation ou en début de carrière soient invités à interroger ou à dialoguer avec les personnalités compétentes de l'Académie pour que l'Académie se saisisse des questions pertinentes si elle se sent en mesure de le faire et auxquelles elle est susceptible d'apporter une réponse.

D'ailleurs, à la suite d'une expérience toute récente, on a pu constater que les liens entre les jeunes générations et l'Académie devaient se développer. Une très dynamique association de jeunes médecins et pharmaciens ayant en commun le souci d'acquérir une formation scientifique approfondie est venue à nous. Nous avons pu leur faire connaître notre institution en les écoutant et établir un échange confiant très bénéfique pour nous et nos visiteurs.

L'Académie ne se tient pas à distance des générations montantes : elle saisit toutes ces occasions de montrer l'intérêt qu'elle leur porte, le palmarès des prix le montre bien.

Je ne voudrais pas que ces propos détournent l'attention que l'on doit aux lauréats les plus prestigieux. Comme vous allez pouvoir le constater dans le Palmarès 2013, de remarquables résultats scientifiques sont couronnés par l'attribution de grands prix.

Je voudrais, pour terminer, exprimer mes félicitations et nos encouragements à tous pour le travail accompli et les perspectives de développement que les résultats obtenus laissent prévoir.

Nous avons été sollicité cette année par des candidatures particulièrement nombreuses parmi lesquelles plusieurs propositions de très grande qualité.

**Pour les évaluer, nous avons dû solliciter un grand nombre de confrères :
un remarquable travail a été accompli, aucun rapport n'a manqué.**

Que les rapporteurs soient vivement remerciés.

PRIX GÉNÉRAUX

SUBVENTION DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — 20 000 €

Attribuée à Monsieur **Thomas GUILLARD** de Reims, pour sa thèse intitulée *Étude des gènes plasmidiques de résistance aux fluoroquinolones. Détection et facteurs d'émergence in vitro et in vivo.*

PRIX DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — 30 000 €

Accordé à Mesdames **Nicolette FARMAN** et **Marie-Édith RAFESTIN-OBLIN** de Paris, pour leurs travaux intitulés *Aspects innovants du mécanisme d'action de l'aldostérone.*

PRIX JANSEN — 10 000 €

Décerné à Monsieur **Mirdad KAZANJI** de Chatillon, pour son travail intitulé *La circulation des virus oncogènes en République Centrafricaine.*

PRIX DU MINISTÈRE DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS — 1 525 €

Décerné à Monsieur **David BRAUGE** de Toulouse, pour sa thèse intitulée *Fréquence des complications dégénératives rachidiennes cervicales et du retentissement médullaire chez l'ex-rugbyman professionnel.*

PRIX DE LA SOCIÉTÉ DES EAUX MINÉRALES D'ÉVIAN-LES-BAINS —
2 500 €

Attribué à Madame **Taliah SCHMITT**, de Paris, pour son travail intitulé *Human Tendon Tissue Engineering : The Effects of Stem Cell Reseeding*.

PRIX ALBERT SÉZARY — Deux prix annuels de 7 500 €

- L'un décerné à Monsieur **Alexandre CHARLET**, de Eschau, pour son travail intitulé *Mécanisme de l'effet anxiolytique de l'ocytocine endogène au sein de l'amygdale centrale*.
- L'autre accordé à Monsieur **Guillaume VOGT**, de Paris, pour son travail intitulé *Recherche en Génétique Humaine Infectieuse sur les Infections Mycobactériennes et la Maladie de Whipple*.

PRIX MICHEL NOURY — 15 245 € Non décerné

PRIX ÉLOI COLLERY — 40 000 € — Divisé en deux prix de 20 000 € chacun :

- L'un décerné à Madame **Patricia JABRE**, de Vincennes, pour son travail intitulé *Nouvelles stratégies thérapeutiques en Médecine d'Urgence*.
- L'autre accordé à Monsieur **Pierre-Louis THARAUX**, de Clamart, pour son travail intitulé *Nouveau concept physiopathologique de la destruction glomérulaire au cours des glomérulonéphrites à croissant. Perspective thérapeutique pour traiter les vascularites rénales sévères*.

PRIX MAURICE-LOUIS GIRARD — 600 €

Accordé à Madame **Claire BRIET**, de Cachan, pour son travail intitulé *Déviation de l'auto-immunité chez la souris NOD invalidée pour la voie ICOS/ICOSL : un modèle nouveau et unique de neuromyopathie auto-immune spontanée*.

PRIX ÉLISABETH TAUB — 30 000 €

Accordé à Madame **Dominique LAGADIC-GOSSMANN**, de Rennes, pour son travail intitulé *Le remodelage membranaire : quelles implications dans la toxicité de divers xénobiotiques ?*

PRIX ALBERT CREFF — 1 500 €

Accordé à Madame **Célia LLORET-LINARES**, de Enghien Les Bains, pour son travail intitulé *Pharmacologie de la morphine chez les sujets obèses avant et après bypass gastrique et autres applications de la pharmacologie de l'obésité*.

PRIX ÉDOUARD BONNEFOUS — 5 000 €

Attribué à Monsieur **Olivier CHOSIDOW**, de Paris, pour son travail intitulé *Finalisation dans la prise en charge des ectoparasitoses : apport de la parasitologie, la dermatologie et l'entomologie médicale à l'amélioration des connaissances*.

PRIX DE MÉDECINE

PRIX ACHARD-MÉDECINE — 430 €

Décerné à Monsieur **Mohamed AL-KHTIB**, de Bron, pour son travail intitulé *Évaluation de l'impact des nouvelles techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation sur l'épigénome des ovocytes et des embryons humains*.

PRIX LÉON BARATZ — 250 € Non décerné

PRIX DOCTEUR DAROLLES — 280 €

Décerné à Monsieur **Emmanuel DROUIN**, de Nantes, pour son ouvrage intitulé *Mécanisme d'action antiarythmique de l'amiodarone (rôle des cellules M). Électrophysiologie cellulaire cardiaque. Ontogenèse du baroréflexe cardiaque chez les prématurés et les nouveau-nés*.

PRIX ÉTIENNE CHABROL — 150 € Non décerné

PRIX AUGUSTE SECRÉTAN — 4 900 €

Décerné à Madame **Nadège BOURVIS**, de Paris, pour son travail intitulé *Phénoménologie expérientielle des crises d'Algie Vasculaire de la Face. Essai de cartographie d'un territoire subjectif et indicible : la douleur*.

PRIX LÉON LAUNOY — 580 € Non décerné

PRIX DESCHIENS — 640 €

Attribué à Monsieur **Christophe SOLA**, de Paris, pour l'ensemble de ses travaux.

PRIX JEAN-FRANCOIS COSTE — 460 €

Décerné à Monsieur **Alain GOLDCHER**, de La Varenne Saint Hilaire, pour son ouvrage intitulé *Napoléon 1^{er}. L'ultime autopsie*.

PRIX JEAN-FRANCOIS GINESTIÉ — 325 €

Décerné à Monsieur **Guillaume SALIOU**, de Paris, pour son ouvrage intitulé *Guide pratique des urgences neurovasculaires*.

PRIX AIMÉE ET RAYMOND MANDE — 20 000 €

Décerné à Madame **Lydia KERKERIAN-LE GOFF**, de Marseille, pour son travail intitulé *Patophysiologie et traitement de la maladie de Parkinson : implication des systèmes glutamatergiques*.

PRIX VICTOR ET CLARA SORIANO — 190 € Non décerné

PRIX PROSPER VEIL — 7 500 € Non décerné

PRIX LUTTE CONTRE L'ALCOOLISME — 7 500 €.

Accordé à Monsieur **Michel LEJOYEUX**, de Paris, pour son travail intitulé *Amélioration du repérage hospitalier des conduites alcooliques aux urgences, en maternité et renforcement de l'enseignement universitaire de l'alcoologie*.

PRIX LUTTE CONTRE LE TABAGISME — 7 500 € Non décerné

PRIX JACQUES MIROUZE-SERVIER — 4 575 € Non décerné

PRIX JEAN DI MATTEO — 600 €

Décerné à Monsieur **Michel CORCILIUS**, de La Seyne-Sur-Mer, pour son ouvrage intitulé *Je vous parle du cœur*.

PRIX SERGE GAS — 600 €

Décerné à Madame **Marie LE BARS**, de Lyon, pour son travail intitulé *Quand les femmes victimes de violences conjugales se mettent à parler... Enquête qualitative auprès de onze femmes victimes de violences conjugales dans le Rhône*.

PRIX RAYMONDE DESTREICHER — 7 500 € Non décerné

PRIX IDS SANTE — 2 000 €

Décerné à Monsieur **Benjamin GUINHOYA**, de Loos, pour son ouvrage intitulé *L'activité physique au cours du développement de l'enfant*.

PRIX RÉFÉRENCE SANTÉ — 5 000 € — Divisé en deux prix de 2 500 € chacun :

- L'un décerné à Madame **Marie HERR BREGET**, de Saint Germain en Laye, pour sa thèse intitulée *Cadrelmode de vie et développement d'une symptomatologie respiratoire et allergique au cours des 18 premiers mois de vie : résultats de la cohorte de nouveau-nés PARIS*.
- L'autre accordé à Madame **Céline RODA**, de Clamart, pour sa thèse intitulée *Exposition domestique à des polluants chimiques de l'air intérieur : modélisation et évaluation de l'impact sur la santé respiratoire de l'enfant*.

PRIX DE CHIRURGIE ET SPÉCIALITES CHIRURGICALES

PRIX ÉMILE DELANNOY-ROBBE — 20 000 € Non décerné

PRIX D'UROLOGIE — 1 100 €

Décerné à Monsieur **François AUDENET**, de Paris, pour son mémoire intitulé *Rôle du polymorphisme génétique comme facteur de susceptibilité du carcinome rénal à cellules claires*.

PRIX DE CANCER

PRIX PRINCE ALBERT I^{er} DE MONACO — 5 000 € Non décerné

PRIX PAUL MATHIEU — 3 500 €

Décerné à Madame **Monique CHAMBON**, de Montpellier, pour son travail intitulé *Action des hormones stéroïdes sur les cellules normales et cancéreuses de la prostate et du sein.*

PRIX AMÉLIE MARCEL — 330 € Non décerné

PRIX ANTOINE ET CLAUDE BÉCLÈRE — 260 € Non décerné

PRIX HENRY ET MARY-JANE MITJAVILE — 38 000 €

Attribué à Monsieur **Jean-Yves BLAY**, de Lyon, pour son travail intitulé *Identification des voies de signalisations essentielles à la progression tumorale dans les sarcomes : un modèle pour les interactions cellules tumorales et stroma.*

PRIX GALLET ET BRETON — 20 000 €

Décerné à Monsieur **Jean-Philippe GIRARD**, de Toulouse, pour son travail intitulé *Les vaisseaux HEV : des vaisseaux sanguins qui combattent les tumeurs.*

PRIX CANCER — 1 000 € Non décerné

ATTRIBUTION DE MÉDAILLES

Deux médailles d'or :

- Au **Centre d'Information sur la Surdité et l'Implant Cochléaire (CISIC)** : Créé en 2002 par une jeune femme soudainement affectée par ce handicap. Cette action en faveur des surdités grave apporte son appui par des informations (site, guide

écrit), atelier d'apprentissage pour les patients porteurs d'implants, sollicitations des pouvoirs publics.

Adresse : 41, rue Henri Barbuse, 75005 PARIS.

À l'Association contre les maladies mitochondriales (AMMI) : Créée en 1998 par une jeune femme éprouvée par la perte d'un enfant. Son but est de diffuser l'information sur cette maladie insuffisamment connue, favoriser la recherche et le développement de connaissance, sollicitation des pouvoirs publics et des instituts de recherche, organisation d'un colloque réunissant tous les acteurs intervenant sur ce sujet.

Adresse : 20, avenue du Parc de Lescure, 33000 BORDEAUX.

XI^e Journée du livre

Le Prix Jean Bernard a été attribué à Yves Mabin CHENNEVIÈRE pour son roman intitulé *Portrait de l'écrivain en déchet* (Seuil, 2013).

Remise du Prix Jean Bernard 2013 à Yves MABIN CHENNEVIÈRE, *Portrait de l'écrivain en déchet*

Jacques-Louis BINET *

Pour sa onzième année, le prix Jean Bernard est décerné à Yves Mabin Chennevière, qui publie au Seuil, *Portrait de l'écrivain en déchet*. Comme Willhem de Kooning transformant une image délabrée de femme en un « nu » et Jean Dubuffet, s'inspirant d'un même modèle pour « Les corps de dame » ou du sol pour en faire un paysage, Yves Mabin Chennevière part d'un déchet et ce déchet, n'est rien d'autre que son propre corps, déformé, après un accident vasculaire cérébral, par une hémiplégie gauche. Pendant trois ans, Monsieur, par votre écriture, vos lectures, votre attention aux sons, aux bruits de la ville dès le matin au lever, aux voix de vos proches, à la musique et aussi par votre foi, vous avez métamorphosé ce déchet, non pas en *une autopsie du lent*, ni même en *récit*, comme vous sous-titrez votre livre, mais en une véritable œuvre littéraire.

Le récit de l'accident, fin 2006, n'apparaît pudiquement, qu'au cinquième chapitre, mais vous avez conservé toute votre mémoire de fonctionnaire et d'écrivain. Chargé de mission aux Ministère des Affaires Étrangères pendant trente-neuf ans, vous avez servi au service culturel en Turquie puis à Londres. Très impliqué dans la représentation des créateurs français, vous connaîtrez Matta, Héliou, Sam Szafran, Olivier Debré, Boltanski, Laveran, que vous enverrez en mission à l'étranger. *Écrivain*, vous avez, depuis 1974, publié quinze livres de poésie, dix œuvres de fiction et deviendrez l'ami de Roger Caillois, Claude Simon, Ismaïl Kadaré, surtout Gilles Deleuze, Julien Gracq ... et bien d'autres. Pour vous suivre dans votre autoportrait d'handicapé, il ne faut jamais oublier que vous avez « *toujours(...) préféré savoir qu'ignorer. Savoir de quoi on parle quand on me dit que je suis malade.* » Vous garderez, comme un chartiste, et même publierez, dans votre livre, les comptes rendus médicaux, les détails des traitements, les notices qui accompagnent les médicaments. On vous voit, une première nuit aux urgences, et vous rentrez chez vous, après un scanner. Survient, le lendemain, la paralysie du corps gauche, la double identité d'un hémicorps mort et d'un hémicorps sain, enfin, l'hospitalisation dans le service de Marie-Germaine Bousser, à Lariboisière. Vous lui rendez hommage, ainsi qu'à Christian Cabrol et Didier Sicard.

Puis, c'est le vrai début du livre, la *douleur* rentre en scène. « *Souffrir en connaissance de cause. L'expérience de la douleur ne s' imagine pas, elle se vit. Alors elle peut être*

* Membre de l'Académie nationale de médecine

décrite. *Mimétique, capricieuse, imprévisible, la souffrance est comme la vie. Avant même de faire mal, elle inquiète, effraie, angoisse. Sa perversité est de laminer sans l'annuler la volonté de vivre. Elle suscite le désir de mourir sans l'assouvir. Elle ne dit jamais ce qu'elle pense. (...) Sa force est d'être toujours active et de n'avoir besoin ni d'être aimée, ni d'être haïe. (...) Combattue, vaincue, elle renaît toujours. (...) Mon corps souffre à chaque instant, à des degrés divers. Pourquoi vivre encore ? (...) Pas un mois où je n'imagine un mode d'autodestruction. Cet exercice d'autodestruction me protège du passage à l'acte. »*

À la douleur s'associe le handicap, et lentement, très lentement le handicap se corrige, ou plutôt le patient s'y adapte, tente de s'y adapter. Aux Invalides, puis chez lui, nous assistons à cette reprise, toujours lente des mouvements, ces progrès liés à la rééducation, sans cesse ralentie par la douleur. Un mois à Dinard chez son fils, deux ans sans quitter son fauteuil, puis une canne et enfin le fauteuil peut être rangé, mais le lever, chaque matin, reste toujours aussi douloureux. « *Chat blessé, tenu en cage, mon corps tourne en rond, souffre en rond, colle au tourbillon discontinu, anémié, qui le détient. »*

Le rythme, le déroulement de la vie quotidienne se sont ralentis. « *J'utilise mon énergie à défaire ce que j'avais fait avant. (...) Mon temps, lui aussi, est hémiplegique. »* Et l'auteur en vient à faire l'éloge de la lenteur : « *On n'a jamais autant vanté la lenteur. Correctrice de la vitesse généralisée dont les mondes de la technologie, du travail, des affaires, des loisirs se repaissent ; elle devient un concept à la mode, un coquetterie qui me ferait rire tristement si elle n'était un leurre. »*

Parfois surviennent, une impossibilité de se lever, des malaises, et succède alors au malaise la mélancolie (...). « *La mélancolie a la maîtrise de mes restes. Fidèle vigile, un œil toujours ouvert, elle surveille. Je me moque d'elle, la maltraite, la trouve ridicule : elle reste impassible, indifférente aux injures, et pour m'en donner la preuve elle aussi boite. »*

Dans ce brouillard, physique et psychologique, quelques lumières.

La première c'est l'écriture : « *Le besoin d'écrire est revenu lentement, comme étaient devenus lents tous mes gestes. Avec une fébrilité maladroite, j'ai simultanément commencé un roman et un long poème. Pourquoi cette lubie, (...) Compensation de l'impossibilité d'agir ? À ma réadaptation physique, correspond la réadaptation de ma pensée. (...) j'écris comme je marche. (...) Avant mon accident, j'aimais écrire des phrases longues, construites comme un long déplacement avec obstacles. (...) Désormais, mes phrases ont le rythme variable de ma marche : certains jours où la température est douce, le trottoir peu fréquenté (...) je peux marcher sans heurts, composer une errance musicale segmentée, avec des variations ponctuelles. S'il fait froid, s'il pleut, ma marche est heurtée, mon pied bute contre les dalles du trottoir (...) mes pas sont saccadés, inégaux, hésitants. Je tanguis sur ma peur de tomber. J'écris avec cette peur. »*

Deuxième planche de salut, la lecture, « *Écrire, lire. Mes choix de relecture désormais se portent vers des écrivains qui ont eu une expérience de la souffrance : Pascal*

(migraineux), Baudelaire (hémiplegique), Dostoïevski, Flaubert, Byron (épileptique), Nerval (déprimé), Nietzsche, Proust (pulmonaire), Verlaine, Faulkner (alcooliques)... tant d'autres. La découverte d'un écrivain inconnu, méconnu, oublié, vivant ou mort est toujours source d'une joie que je m'empresse de partager. (...) Lire à haute voix les titres de ma bibliothèque a sur moi le môle effet protecteur qu'écrire les prénoms des personnes que j'aime (...)... Malgré tout ce qui est mort ou meurt en moi, je survis pour écrire encore quelques pages, lire quelques livres, écouter quelques musiciens, entendre quelques personnes que j'aime, dont ma petite-fille. »

Troisièmes acteurs de cette résurrection, les sons, peut-être mieux perçus depuis l'hémiplegie. Et Yves Mabin-Chennevière insiste : « *Ma petite-fille — à nouveau, mon interlocutrice préférée, elle s'impose comme une obsession douce — avec qui je vis une expérience plus forte qu'une passion amoureuse : l'adoration qui sacralise le corps aimé. (...). Elle est un fragment du monde.* » Il y a aussi, la voix de sa fille au téléphone, toujours très attentive pour aider, organiser, et surtout les voix de ses deux familiers dans le monde des lettres, Gilles Deleuze et Julien Gracq, la voix, presque tendre de Gilles Deleuze, qui dissimulait son essoufflement, avant de se suicider, et celle parfaitement maîtrisée de Julien Gracq, qui savait cacher ses malaises. Il y avait aussi, témoins du réveil de la ville, les bruits de la rue, le matin et, l'après-midi, ou le soir, il écoute avec ferveur, un choix très sélectif de la musique classique, Bach, « antidote absolu de tous les maux » et comme pour les livres, la préférence va aux compositeurs dont la maladie a influencé l'œuvre. Mozart reste sa mauvaise conscience, car il l'ennuie un peu et il ne peut tolérer la bonne santé provocante de Richard Strauss.

Quatrièmes lignes de front les rêves : « *Comme mes jours, mes nuits ne sont plus ce qu'elles étaient avant (...) Désormais, elles ne sont plus que des voyages inquiets, dont je ne suis que l'unique voyageur, impatient de les voir finir.* » Mais vous en gardez le souvenir et au réveil vous pouvez les décrire. Ils commencent toujours par des faits réels, puis survient une dérive. Témoin ce rêve de la visite d'une exposition de l'œuvre de Jean Hélion, âgé, devenu aveugle, mais gardant toute sa mémoire, inaugurée au Danemark, par la reine Margareth II, au bras du peintre, qui, devant chaque tableau, qu'il ne voyait pouvait plus voir, les commentait avec beaucoup de précisions. Dérive du rêve : à la fin de la visite, pour mieux s'exprimer « *Hélion leva la main droite vers le visage de la souveraine, et du bout des doigts, comme s'il lisait un texte en braille, lui effleura les cheveux, les joues, les lèvres, le menton, le cou et, sans qu'elle s'y opposât, lui caressa les seins. Très ému, Jean Hélion avait ses yeux pleins de larmes. Je pleurais aussi et constatais que j'étais devenu aveugle. Pris de panique, je me réveillai.* » Ainsi, par vos rêves, vous avez sublimé vos insomnies.

Par la musique, vos dialogues, vos lectures, votre écriture, vous avez vaincu vos douleurs, votre handicap, votre morosité.

Vous placez ainsi votre livre sous le signe de l'œuvre ultime, deux mots trouvés par Chateaubriand quand il voit les quatre derniers tableaux, signés de Poussin *Les Quatre saisons* ou le peintre qui avait su dominer ce terrible *tremblement du temps*.

Vous avez retrouvé Le Titien peignant, au milieu de la peste, *La Piéta de Venise*, Matisse, le ventre ouvert, de 1941 à 1953, corrigeant les papiers découpés de *Jazz*, créant *la Chapelle de Vence*, *La Décoration aux deux masques* et Picasso, peignant, à Mougins, *les Mousquetaires* et son *Autoportrait*, sous forme d'une tête de mort.

Mais attention : L'œuvre ultime se conjugue au pluriel. Après *Le Portrait d'un écrivain en déchet*, vous vous devez, vous nous devez de terminer votre long poème, sur le mode d'*Ulysse*, votre dictionnaire des termes médicaux, et surtout l'écriture de vos conversations avec vos amis peintres et écrivains.

Au nom des dix membres du jury du prix Jean Bernard 2013, je vous remets la médaille de l'Académie :

Geneviève Barrier, Antoinette Bernard, Laurence Camous, Élodie Courtejoie, Jean-Louis Michaux, Yannick Poirier, Yves Pouliquen, Joelle de Roux, Jean-Daniel Sraer et votre serviteur.

Réception des nouveaux membres

par François-Bernard MICHEL, président

Membres titulaires

Gilles BOUVENOT (Marseille), dans la 1^{re} division.

Jean-François ALLILAIRE (Paris), dans la 1^{re} division.

Francis WATTEL (Lille), dans la 1^{re} division.

Marie-Germaine BOUSSER (Paris), dans la 1^{re} division

Dominique RICHARD-LENOBLE (Tours), dans la 4^e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

Jean-Pierre MICHEL (Genève), dans la 4^e division, section médecine sociale et membres libres.

Laurent DEGOS (Paris), dans la 4^e division, section médecine sociale et membres libres.

Membres correspondants

Michel KOMAJDA (Paris), dans la 1^{re} division.

Didier LACOMBE (Bordeaux), dans la 1^{re} division.

Martine BAGOT (Paris), dans la 1^{re} division.

Bernard LAURENT (Saint-Étienne), dans la 1^{re} division.

Fabien KOSKAS (Paris), dans la 2^e division.

Jean-Louis PEIX (Lyon), dans la 2^e division.

Alain PAVIE (Paris), dans la 2^e division.

Yves TROPET (Besançon), dans la 2^e division.

Gérard MORVAN (Paris), dans la 2^e division.

Michel COSSON (Lille), dans la 2^e division.

Thierry HAUET (Poitiers), dans la 3^e division, section sciences biologiques.

Jacques THÈZE (Paris), dans la 3^e division, section sciences biologiques.

Martin DANIS (Paris), dans la 4^e division, section hygiène et épidémiologie.

Sabrina KRIEF (Paris), dans la 4^e division, section sciences vétérinaires.

Éric VIVIER (Marseille), dans la 4^e division, section sciences vétérinaires.

Alain SERRIÉ (Paris), dans la 4^e division, section médecine sociale.

Bruno DUBOIS (Paris), dans la 4^e division, section médecine sociale.

Bruno VELLAS (Toulouse), dans la 4^e division, section médecine sociale.

Membre associé étranger

Sir Richard PETO (Oxford), dans la 4^e division.

Membres correspondants étrangers

Jaime PAULOS (Santiago du Chili), dans la 2^e division.

Friedhelm BEYERSDORF (Fribourg), dans la 2^e division.

Irinel POPESCU (Bucarest), dans la 2^e division.

Pierre-Alain CLAVIEN (Zurich), dans la 2^e division.

Nicolae MANOLESCU (Bucarest), dans la 4^e division, section sciences vétérinaires.



Les Membres du Bureau et les Lauréats 2013



Les Membres du Bureau



M. François-Bernard MICHEL, Président 2013
M. Raymond ARDAILLOU, Secrétaire Perpétuel

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 3 décembre 2013

Présidence, M. François-Bernard MICHEL, président

ORDRE DU JOUR

Conférence invitée

Point de vue sur les problèmes majeurs de la médecine française actuelle par Bernard ACCOYER (Ancien Président de l'Assemblée nationale — Député de Haute-Savoie).

Élections

Dans la 3^e division, section des sciences biologiques :

- **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de M. André CAPRON, nommé membre émérite.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Bernard BIOULAC (Bordeaux), Jean-Louis MONTASTRUC (Toulouse), Alain PRIVAT (Montpellier)

- **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Jean-Édouard DESMEDT, décédé.

Candidature : M. Victor GOMEL (Vancouver)

Section des sciences pharmaceutiques :

- **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Yvan TOUITOU, élu membre titulaire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Luc CYNOBER, Jean-Louis PRUGNAUD

- **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Danilo SOLDATOVIC, décédé.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jacques TURGEON (Montréal), Ding-Feng SU (Shanghai)

Présentation et vote du rapport

Demande d'autorisation d'exploiter une eau minérale naturelle à des fins thérapeutiques dans l'établissement thermal de Guagno-les-Bains situé sur la commune de Poggiolo, Corse du Sud par Richard TRÈVES, au nom de la Commission XII.

Présentation et vote du communiqué

À propos d'éventuels effets indésirables graves de la vaccination anti-papillomavirus humains en France par Pierre BÉGUÉ et François BRICAIRE, au nom de la Commission VII.

Communications

L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc par Charles-Henri MALBERT (INRA UR1341, Alimentation et adaptations digestives, nerveuses et comportementales ADNC, Saint-Gilles, Ile et Vilaine).

Conséquences de la nutrition périnatale sur le développement par Jean-Michel HASCOËT (Néonatalogie, Maternité Régionale Universitaire A. Pinard, Nancy).

Spécificité de la chirurgie de guerre et capacités du service de santé des armées par Jacques de SAINT-JULIEN.

Organisation actuelle de la médecine de catastrophe par Henri JULIEN (Médecin Général en 2^e section).

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

M^{me} Marisol TOURAINE, ministre des Affaires sociales et de la Santé, remercie, par lettre du 15 novembre 2013 sous la signature de son Chef de Cabinet, Grégory Guillaume, pour l'envoi du rapport sur « *La culture de prévention en santé : des questions fondamentales* », adopté par l'Académie.

M^{me} Marisol TOURAINE, ministre des Affaires sociales et de la Santé, remercie, par lettre du 21 novembre 2013 sous la signature de son Chef de Cabinet, Grégory Guillaume, pour l'envoi du communiqué « *Médecine tropicale française et coopération internationale. Enjeux et perspectives* », adopté par l'Académie.

M. Vincent PEILLON, ministre de l'Éducation nationale, remercie, par lettre du 18 novembre 2013, pour l'envoi du rapport sur « *La culture de prévention en santé : des questions fondamentales* », adopté par l'Académie.

Le Dr Jean-Marie FAROUDJA, Président de la Section Éthique et Déontologie du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du communiqué « *Médecine tropicale française et coopération internationale. Enjeux et perspectives* », adopté par l'Académie.

M^{me} Rachel MAZUIR, Sénateur de l'Ain, transmet la réponse du Gouvernement en date du 7 novembre 2013 à la question écrite n° 01699 publiée au Journal Officiel du Sénat du 30 août 2012. Cette question portait sur les suites à donner aux préconisations de l'Académie de médecine portant sur l'adoption nationale.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Éric VIVIER (Marseille) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires.

M^{me} Éliete BOUSKELA (Rio de Janeiro), membre correspondant étranger dans la 3^e division, section des sciences biologiques, pose sa candidature à une place de membre associé étranger dans cette même division.

Le Pr Raoul POUPON (Paris), membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

Proposition de création d'un groupe de travail, présidé par André AURENGO, sur la pénurie à venir en technétium 99 nécessaire aux scintigraphies. Ce groupe serait rattaché à la commission I.

Cette proposition a été votée à l'unanimité.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

- **l'élection d'un membre titulaire (non résidant) dans la 3^e division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. André CAPRON, nommé membre émérite.

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

- M. Bernard BIOULAC (Bordeaux)
- M. Jean-Louis MONTASTRUC (Toulouse)
- M. Alain PRIVAT (Montpellier)

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

nombre de votants :	83
suffrages exprimés :	82
majorité (absolue) :	42

ont obtenu :	M. Bernard BIOULAC	16
	M. Jean-Louis MONTASTRUC	55
	M. Alain PRIVAT	11
	Bulletin nul	<u>1</u>
		83

M. Jean-Louis MONTASTRUC, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologiques.

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

- **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 3^e division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Jean-Édouard DESMEDT, décédé.

M. Victor GOMEL (Vancouver) est élu.

- **l'élection d'un membre correspondant (résident) dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques**, en remplacement de M. Yvan TOUITOU, élu membre titulaire.

M. Luc CYNOBER est élu.

- **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques**, en remplacement de M. Danilo SOLDATOVIC, décédé.

M. Jacques TURGEON (Montréal) est élu.

Séance du mardi 10 décembre 2013

Présidence, M. François-Bernard MICHEL, président

ORDRE DU JOUR

ÉLECTIONS

Du vice-président pour 2014 : art. 9 du Règlement :

La 3^e division propose M. Jean-Yves LE GALL

MM. Emmanuel Alain CABANIS et Claude DREUX sont également candidats.

Dans la 1^{re} division, médecine et spécialités médicales

- **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de M. Jean-Paul BOUNHOURE, nommé membre émérite.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :

MM. Jean-François CORDIER (Lyon), Jean-François DUHAMEL (Caen), Jean-Michel VALLAT (Limoges)

- **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Francis WATTEL, élu membre titulaire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :

MM. Jean-Yves BLAY (Lyon), Yvon LEBRANCHU (Tours)

- **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Jacques ROUËSSÉ, élu membre titulaire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Michel DESNOS, Thomas TURSZ

Dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales

- **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Patrice TRAN BA HUY, élu membre titulaire.

Candidature : M. Gérard BENOÎT

- **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Charles HAHN, décédé.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Nicolae ANGELESCU (Bucarest), Kerong DAI (Shanghai)

Présentation et vote du rapport

L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine par Claude JAFFIOL, au nom de la commission XI.

Information

Prix Lasker 2013 : rétablir la vérité sur les implants cochléaires par Claude-Henri CHOUARD.

Séance dédiée :

« Émergence virale et épidémiologie biologique »

Organisateur : Antoine GESSAIN

Introduction par Antoine GESSAIN

Communications

Émergence de nouveaux rétrovirus chez l'homme en Afrique centrale : HTLV-3 et virus foamy simiens ; importance des transmissions inter-espèces singes/homme par Antoine GESSAIN (Unité d'Épidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, UMR3569 CNRS, Département de Virologie, Institut Pasteur, Paris).

La puce à ADN de reséquençage : un outil rapide pour mieux identifier et comprendre une émergence virale et bactérienne par Nicolas BERTHET (Centre International de Recherches Médicales de Franceville, Unité Zoonose et Maladies Émergentes, Franceville, Gabon — CNRS, UMR 3569).

Virus de l'hépatite C en Égypte : une émergence iatrogène de grande ampleur par Arnaud FONTANET (Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris).

Chronique historique

Le cinquantenaire de la première transplantation hépatique : du mythe à la réalité. Hommage à Thomas Starzl, Prix Lasker 2012 par Bernard LAUNOIS.

Présentation d'ouvrage

Où va l'humanité ? Jean-François MATTEI et Israël NISAND. Éditions Les Liens qui Libèrent, 2013. *Présentation faite par Raymond ARDAILLOU.*

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre des Affaires sociales et de la Santé et la ministre déléguée chargée des personnes âgées invitent le Secrétaire perpétuel ou son représentant à assister à une réunion « Echange sur le projet de loi d'orientation et de programmation sur l'adaptation de la société au vieillissement » le 12 décembre 2013 au ministère des Affaires sociales et de la Santé.

Le Pr Régis GONTHIER représentera l'Académie.

M. Charles COPPOLANI, Chef du Service du Contrôle Général Économique et Financier, au ministère de l'Économie et des Finances, souhaite interroger l'Académie nationale de médecine sur son appareil administratif et les subventions qu'elle reçoit de l'État.

Le Secrétaire perpétuel, assisté du Chef des services administratif et comptable, rédigera la réponse en suivant le modèle proposé.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Jacques TOUTAIN, Président de l'Oeuvre de la Soupe Populaire du 6^e arrondissement, invite l'Académie à apporter son soutien financier à l'association qu'il préside.

Une subvention de 700 € est accordée.

Le Pr Pascal VOUHÉ, membre correspondant dans la 2^e division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

- **l'élection d'un membre titulaire (non résident) dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Jean-Paul BOUNHOURE, nommé membre émérite.

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

- M. Jean-François CORDIER (Lyon)
- M. Jean-François DUHAMEL (Caen)
- M. Jean-Michel VALLAT (Limoges)

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

nombre de votants :	106
suffrages exprimés :	105
majorité (absolue) :	53
ont obtenu :	
M. Jean-François CORDIER	34
M. Jean-François DUHAMEL	55
M. Jean-Michel VALLAT	15
Bulletin blanc marqué d'une croix	1
Bulletin nul	<u>1</u>
	106

M. Jean-François DUHAMEL, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1^{ère} 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 (non résidant) dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Francis WATTEL, élu membre titulaire.

M. Jean-Yves BLAY est élu.

- **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Jacques ROUËSSÉ, élu membre titulaire.

M. Michel DESNOS est élu.

- **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Patrice TRAN BA HUY, élu membre titulaire.

M. Gérard BENOÎT est élu.

- **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Charles HAHN, décédé.

M. Nicolae ANGELESCU (Bucarest) est élu.

Séance solennelle du mardi 17 décembre 2013

Présidence, M. François-Bernard MICHEL, *président*

ORDRE DU JOUR

Matinée

Proclamation des lauréats du Concours 2013, remise des prix et des médailles
par Daniel COUTURIER, Secrétaire adjoint

Remise du Prix Jean Bernard 2013 à M. Yves MABIN CHENNEVIÈRE pour son livre intitulé « *Portrait de l'écrivain en déchet* » (Éditions du Seuil, 2013) par Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel honoraire.

Après-midi

Ouverture de la séance par François-Bernard MICHEL, Président

Les intermèdes musicaux sont donnés par l'Ensemble de Cuivres de l'Orchestre Colonne placé sous la direction de Laurent PETITGIRARD, compositeur, Membre de l'Institut de France

Fanfares pour tous les temps, de Georges Delerue

Pour un temps de Danse, de Sérénité, de Fête

Réception des nouveaux membres par François-Bernard MICHEL

Fanfares pour tous les temps, de Georges Delerue

Pour un temps de Clarté, de Méditation, de Joie

« **La grotte Chauvet-Pont d'Arc, sanctuaire paléolithique exceptionnel** » par Jean CLOTES, Conservateur Général (H) du Patrimoine

Cantique de Jean Racine, de Gabriel Fauré

« **Le Dr Georges Clémenceau, membre de l'Académie nationale de médecine, et son ami Claude Monet** » par Sylvie PATIN, Conservatrice Générale du musée d'Orsay, spécialiste de Monet

Final, *Fanfare de la Péri*, de Paul Dukas

REMERCIEMENTS AUX EXPERTS

Raymond Ardaillou, Directeur de la publication et Jean Cambier, Rédacteur en chef remercient les experts qui ont contribué à la sélection des travaux publiés durant l'année 2013 dans le Bulletin de l'Académie nationale de médecine.

Jean-François Allilaire, Annick Alpérovitch, Jean-Louis Arné, Michel Aubier, Martine Bagot, Danielle Balériaux, Jacques Battin, Jacques Bazex, Jean-Claude Beani, Pierre Bégué, Claudine Bergoignan-Esper, Jacques-Louis Binet, Philippe Bouchard, Jean-Marie Bourre, Gilles Bouvenot, Gérard Bréart, François Bricaire, Francis Brunelle, Catherine Buffet, Jean Cambier, Pierre Carli, Jean-Pierre Cazenave, Yves Chapuis, Bernard Charpentier, Jean-Louis Chaussain, Dominique Chauvaud, Jean Civatte, Daniel Couturier, Gilles Crépin, Georges David, Claude Degos, Laurent Degos, Pierre Delaveau, Richard Delorme, Gérard Dubois, Jean-Louis Dufier, Michel Dumas, Elisabeth Elefant, Bruno Falissard, Jean-Noël Fiessinger, Francis Galibert, Jean-Luc de Gennes, Antoine Gessain, Claude-Pierre Giudicelli, Pierre Godeau, Yves Grosogeat, Henry Hamard, Roger Henrion, Michel Huguier, Jacques Hureau, Claude Jaffiol, Pierre Joly, Pierre Jouannet, Michel Komajda, Jean-Paul Laplace, Géraud Lasfargues, Denis Le Bihan, Jean-Yves Le Gall, Yves Logeais, Daniel Loisan, Henri Lôo, Jean-Marie Mantz, Aline Marcelli, Jacques Marescaux, Denise-Anne Moneret-Vautrin, Marie-Christine Mouren, Jean Natali, Jean-Pierre Olié, André-Laurent Parodi, Jacques Philippon, Jean-Daniel Picard, Patrice Queneau, Pierre Rabischong, Dominique Richard-Lenoble, Michel Rey, Jacques Rochemaure, Jacques Rouéssé, Bernard Salle, Alfred Spira, Jean-Paul Tillement, Yvan Touitou, Jean-Etienne Touze, Jean-Michel Vallat, Alec Vahanian, Paul Vert, Roland Vilaginès, Richard Villet, Cyr Voisin.

*Nos remerciements vont aussi
à Monsieur David Young et au Professeur Jacques Philippon
qui ont assuré la relecture des textes en langue anglaise.*

INDEX AUTEURS

A

ADENOT Isabelle, 1573-1574
ALBERTI Corinne, 1607-1608
ALLENET Benoit, 1531-1544
ALPÉROVITCH Annick, 293-298
ANDRÉ Catherine, 1225-1230
ANDRISS Béatrice, 1607-1608
ARKOUN Brahim, 877-886
ARNÉ Jean-Louis, 1051-1053
AUROY Yves, 1713-1726

B

BACH Jean-François, 511-513
BASDEVANT Arnaud, 1747-1781
BAUDOUIN Christophe, 1319-1328
BAULIEUX Jacques, 1055-1066
BEAUDREUIL Séverine, 1523-1530
BEDOUCH Pierrick, 1531-1544
BÉGUÉ Pierre, 1127-1141, 1475-1484, 1783-1785
BELLOC Jean-Baptiste, 1205-1206
BELLUCCI Sylvia, 343-347
BERTHET Nicolas, 1669-1682
BERTIN Éric, 1747-1781
BESANCENOT Rodolphe, 395-406
BINET Jacques-Louis, 1807-1810
BIRONNEAU Amandine, 877-886
BLAY Jean-Yves, 103-122
BODDAERT Nathalie, 817-829
BONTOUX Daniel, 717-757
BOUCHARD Philippe, 485-502
BOUDÈNE Claude, 187-190
BOULANGER Michel, 469-472
BOUNHOURE Jean-Paul, 1561-1571
BOUSSER Marie-Germaine, 389-394
BRÉART Gérard, 759-761

BRICAIRE François, 699-716, 1153-1155, 1781-1785
BRUGUIERES Laurence, 887-898
BRUNELLE Francis, 817-829
BUFFET Pierre, 699-716
BURCELIN Rémy, 79-92

C

CAEN Jacques, 343-347
CALOP Jean, 1531-1544
CAMBIER Jean, 815-816, 817-829, 861
CARTIER Nathalie, 536-537
CAZENAVE Jean-Pierre, 419
CHA Olivier, 277-291
CHABASSE Philippe, 1193
CHABROL Brigitte, 1115-1122
CHAPUIS Yves, 515-521, 1581, 1625
CHARPENTIER Bernard, 907-909, 1523-1530
CHATELAIN Christian, 1627-1639
CHAUVAUD Dominique, 1331-1332
CHEYSSON Éric, 1217-1230
CHICHE Laurent, 949-963, 965-977
CHIPPAUX Jean-Philippe, 993-1008
CHOLEAU Gérard, 93-102
CHOUARD Claude-Henri, 571-581
CLARIS Olivier, 1123-1126
CONARD Jacqueline, 485-502
CORVOL Pierre, 511-513, 763-767, 1747-1781
COUDERC Rémy, 645-660
COURTOIS Yves, 661-675
COUTURE Thibault, 949-963
COUTURIER Daniel, 717-757, 1797-1805
CROS Jean, 1073-1075

D

DALLEM Patrice, 1199-1201
DAMBUYANT-WARGNY Gisèle, 259-270
DANIS Martin, 699-716
DEBRÉ Patrice, 157-171
DELOCHE Alain, 1203
DENOIX de SAINT MARC Renaud, 1387-1393

DENOYER Alexandre, 1319-1328
DEVICTOR Bernadette, 1521
DIALLO Dapa Aly, 1221-1223
DIANA Michèle, 1291-1301
DOUAY Luc, 534-537
DOZ François, 865-876
DREUX Claude, 1437-1465
DRUAIS Pierre-Louis, 1469-1473
DUBOIS Bruno, 143-156
DUBOIS François, 563-569
DUBOIS-LEONARDON Noémie, 31-41
DUFIER Jean-Louis, 133-141
DUMAS Michel, 1377-1385, 1467-1468
DUMURGIER Claude, 1351-1352
DÜRRBACH Antoine, 1523-1530
DUVERGER Philippe, 1583-1598
DUVOUX Christophe, 589-598

E

ÉVIN Claude, 1575

F

FABRE Alain, 425-441
FAVALE Fabrizia, 395-406
FRANÇOIS Hélène, 1523-1530

G

GACHET Christian, 361-373
GALIBERT Francis, 1225-1230
GANDJBAKHCH Iradj, 1055-1066
GAUDRIC Julien, 949-963, 965-977
GENTILINI Marc, 1187-1190, 1347-1350, 1467-1468
GESSAIN Antoine, 1655-1668
GIBERT Hadrien, 965-977
GODEAU Bertrand, 407-417
GOLDBERG Marcel, 299-313
GOFFINET François, 329-341
GOULFIER Caroline, 949-963
GOULLÉ Jean-Pierre, 1419-1435

GRALL Anaïs, 1225-1230
GRÉVENT David, 817-829
GRIMPEL Emmanuel, 1127-1141
GRONNIER Caroline, 433-456
GROSGOGEAT Yves, 1283-1289
GUAGUERE Éric, 1225-1230
GUELFY Marie-Claude, 1559
GUÉRIN Florent, 887-898

H

HANNOUN Laurent, 965
HASCOËT Jean-Michel, 1701-1711
HASSEN-KHODJA Réda, 979-991
HAUW Jean-Jacques, 1489-1490
HEARD Édith, 609-617
HOUSSIN Didier, 1395-1407
HUGUIER Michel, 583-588, 1409-1418

J

JACQUELINET Christian, 1607-1608
JAFFIOL Claude, 1557-1558, 1747-1781
JARRAYA Mohamed, 949-963
JAURÉGUIBERRY Stéphane, 699-716
JEAN-BAPTISTE Élixène, 979-991
JEANNY Jean-Claude, 661-675
JONET Laurence, 661-675
JOUANNET Pierre, 527-537, 607-608, 863-864
JOUANNET Clémence, 949-963
JOUVENT Xavier, 1419-1435
JUILLET Yves, 1519-1520, 1579-1580
JULIEN Henri, 1727-1739
JUST Jocelyne, 645-660

K

KAPLAN Josseline, 133-141
KAOURI Mehdi, 965-977
KASSIS Marie, 329-341
KATLAMA Christine, 1177-1185
KHALIFE Thérèsa, 949-963
KHOSHNOOD Babak, 329-341

KODJIKIAN Lauent, 1339-1346
KOSKAS Fabien, 949-963, 965-977

L

LABÈGUERIE Marylène, 1607-1608
LAROCHE Roland, 1365-1375
LASFARGUES Géraud, 9-17, 1021-1032
LASSALLE Mathilde, 1607-1608
LAVILLE Martine, 65-78
LAUNOIS Bernard, 1787-1791
LAURENT Bernard, 831-846
LECOMTE Dominique, 1419-1435
LE GALL Jean-Yves, 157-171
LEGANT François, 473-483
LEHÉRICY Stéphane, 847-859
LELONG Nathalie, 329-341
LELORD Gilbert, 817-829
LEPRINCE Pascal, 599-605
LEVADOUX Michel, 425-441
LIARDZMUDA Agnès, 877-886
LOIRAT Chantal, 1607-1608
LOISANCE Daniel, 173-174
LORNAGE Jacqueline, 899-905

M

MACÉ Bertrand, 877-886
MALAFOSSE Michel, 173-174
MALBERT Charles-Henri, 1683-1699
MANDELBAUM Jacqueline, 528-537
MARESCAUX Jacques, 1291-1391
MARIE-CARDINE Aude, 877-886
MARIETTE Christophe, 433-456
MARTELLI Hélène, 887-898
MASQUELET Alain, 425-441
MASSE Roland, 187-190
MATHIEU Daniel, 677-697
MATHIEU-NOLF Monique, 677-697
MATTEI Jean-François, 935-943, 1207-1215
MELLERIO Hélène, 1607-1608
MÉNARD Joël, 511-513

MENENDEZ Anne, 1303-1313
MENKÈS Charles-Joël, 717-757
MERCUEL Alain, 271-276
MESSAGER Mathieu, 433-456
MICHALSKI Marie-Caroline, 65-78
MICHEL François-Bernard, 203-210, 203-210, 795-806, 1519-1520, 1547
MICHOT Francis, 457-468
MILAZZO Jean-Pierre, 877-886
MORNEX René, 807-814, 1033-1049, 1315, 1329
MOULIN Guy, 1249-1256

N

NATALI Jean, 945-947
NAZARE Julie-Anne, 65-78
NURDEN Alan T., 349-359
NURDEN Paquita, 349-359

O

OKAMOTO Ikuhiro, 609-617
ORGIAZZI Jacques, 43-63
OULHARJ Sarah, 123-131

P

PAGEAUX Georges-Philippe, 1619
PAILLET Guy, 1303-1313
PARODI André-laurent, 195-201, 195-201
PASSERINI Hélène, 1549-1553
PATRAT Catherine, 609-617
PAUCHOT Julien, 123-131
PEIGNEY Antoine, 1195-1197
PICARD Émilie, 661-675
PIESSEN Guillaume, 433-456
POIROT Catherine, 887-898
PONS François, 1713-1726
POUPON Raoul, 1107-1112
PRADES Marie, 887-898
PREUX Pierre-Marie, 1377-1385
PROBST Vincent, 1419-1435

PROUST-LEMOINE Emmanuel, 19-30
PRUVOT François-René, 1609-1618

Q

QUENEAU Patrice, 469-472, 1419-1435

R

RABISCHONG Pierre, 1303-1313
RAYMOND Pierre, 1303-1313
RAYMOND Gérard, 1545-1546
REACH Gérard, 93-102, 1747-1781
RÉCIPON Michel, 1191-1192
REY Michel, 1467-1468
RICHARD-LENOBLE Dominique, 1353-1364
RIEU Michel, 1419-1435
RIGAL Sylvain, 425-441
RIVES Nathalie, 877-886
ROCHE Olivier, 133-141
ROSSIGNOL Claude, 1409-1418
ROSTENE William, 1319-1328
ROUËSSÉ Jacques, 1555
ROZET Jean-Michel, 133-141

S

SADAGHIANLOO Nirvana, 979-991
SAINT-JULIEN Jacques de, 1713-1726
SAITOVITCH Anna, 817-829
SALLE Bernard L., 1113-1114
SALLE Bruno, 899-905, 1231-1242
SAVOYE Émilie, 1607-1608
SCHNEIDER Pascale, 877-886
SCHOELL Thibaut, 965-977
SCOTTI Jean-Pierre, 922-923
SEGARD Chantal, 1549-1553
SERGEANT Claire, 661-675
SHENFIELD Françoise, 619-630
SIBERT Louis, 877-886
SIMON Alain, 631-643
SITRUK-WARE Régine, 485-502
SOUIED Éric, 1333-1338

SPIRA Alfred, 315-328, 485-502

STEG Gabriel, 375-388

T

THELLIER Marc, 699-716

THOMAS Anne, 1225-1230

TIJANI Youssef, 949-963

TILLEMENT Jean-Paul, 1489-1490

TOURAINÉ Jean-Louis, 1577-1578

TOUZÉ Jean-Étienne, 1365-1375, 1467-1468

TRAN BA HUY Patricie, 507-510

TRAVERS Albanne, 877-886

TRESALLET Christophe, 965-977

TREVES Richard, 1741-1745

TRIBOULET Jean-Pierre, 433-456

TROPET Yves, 123-131

TROUVIN Jean-Hugues, 531-537

TSIMARATOS Michel, 1249-1256

TUBIANA Roland, 1157-1175

V

VACHERON André, 925-934, 1419-1435

VAILLANT Jean-Christophe, 965-977

VAINCHENKER William, 395-406

VALLETEAU de MOUILLIAC Jérôme, 1143-1152

VANNIER Jean-pierre, 877-886

VELLAS Bruno, 1009-1019

VERT Paul, 795-806, 1231-1242

VIDAILHET Marie, 847-859

VIALETES Bernard, 31-41

VILLE Yves, 485-502, 759-761

VODOVAR Véronique, 329-341

VORS Cécile, 65-78

VOUHÉ Pascal, 1599-1606

W

WATTEL Francis, 677-697

WEMEAU Jean-Louis, 19-30

Y

YACouben Karima, 887-898

YEFIMOVA Marine, 661-675

Z

ZINS Marie, 299-313

INDEX KEY-WORDS

A

Absinthe, 515
Acupuncture, 717
Adenocrcinoma, 433
Adolescent, 1583
Africa, central, 1655
Aged, 935, 1009
Aging, 293
Allergens, 645
Allergy and Immunology, 157
Alzheimer disease, 1009
Anomie, 935
Antibodies, 43
Antimalarials, 699
Anti-venins, 993
Aorta, Abdominal/surgery, 965
Aortic Diseases, 979
Artemisinins, 699
Arthroplasty, Replacement, 965
Aspirin, 375, 389
Atherosclerosis, 375, 389, 419, 631
Atrial fibrillation, 1561
Autistic disorder, 817
Autoimmunity, 31

B

Basal ganglia diseases, 847
Base Sequence, 1669
Benzalkonium Compounds, 1319
Bioethics, 619
Biological availability, 65
Biomarkers, Pharmacological, 143
Biomedical research, 103

Blood Glucose, 65
Blood platelets, 343, 349, 375, 389, 395, 419
Blood platelet disorders, 343
B-Lymphocytes, 43
Breast implantation, 123

C

Candidose, 19
Carbohydrates, 93
Carbon monoxide poisoning, 677
Case management, 993
Cell survival, 661
Cerebral infarction, 389
Cerebellum, 847
Chemokines CXCL12, 1319
Child, 677, 865, 877, 887
Clinical Clerkship, 173
Cohort Studies, 293, 299, 315
Communicable Diseases, Emerging, 1669
Complementary therapies, 717
Congenital, hereditary, and neonatal, diseases and abnormalities, 329
Contracture, 425
Coronary disease, 631
Cryopreservation, 887, 899

D

Death, Sudden/prevention & control, 1419
Demography, 1051
Desensitization, immunologic, 645
Diabetes Mellitus, 79-92
Diagnosis, 143
Diagnostic Imaging, 1683
Disaster medicine, 1727
Disaster planning, 1727
Disease/genetics, 349
Disease Susceptibility, 157
Disease Transmission, infectious, 157
DNA Probes, 1669
Donor selection, 599
Drug Resistance, 157

Drug toxicity, 865
Dystonia, 847

E

Education, Dental, Graduate, 473
Education, Medical, Graduate, 173, 1365
Embryonic, 609
Emergencies, 993
Emergency Medical Services, 1127
End stage liver disease/classification, 589
Epidemiology, 293, 299, 315, 699
Epigenesis, genetic, 609
Euthanasia, 925
Extreme Heat, 935

F

Fecal, 457
Feeding Behavior, 1683
Fertility preservation, 865, 877, 887, 899
Fetal Nutrition Disorders, 1701
Fetus, 677
Fires, 187
Follow-Up Studies, 1531
Functional neuroimaging, 831
Frail elderly, 1009
France, 699, 1387

G

General Surgery/education, 173
Genome, Humain, 157
Geographic Mapping, 1143
Glaucoma, 1319
Glaucoma, open-angle, 133
Glaucoma/genetics, 133
G-protein-coupled, 361
Glucose, 79
Glycoproteins, 361
Gram-Negative Bacteria, 979
Graves disease, 43

H

Health Care Disparities, 259, 277
Health Care Economics and Organizations, 187, 1143
Health facilities, 1409
Health planning guidelines, 1395
Health Resorts, 1741
Heart Transplantation, 599, 1599
Heating, 187
Hemostasis, 361
History of medicine, 515, 1475
Homeless Persons, 259, 271, 277
Hospice care, 925
Hospitals, Military, 1713
Hospitals, Pediatric, 1123, 1127
Humanism, 935
Hyperbaric oxygenation, 677
Hyperlipidemias, 65
Hypersensitivity, 645
Hypnosis, 717
Hypoparathyroidism, 19
Hysteria, 425

I

Iliac Artery, 949
Immunologic tests, 645
Immunotherapy, 645
Incontinence/surgery, 457
Incretins, 79
Infant Nutritional Physiological Phenoma, 1701
Infertility/therapy, 619
Inflammation, 1319
Insulin, 93
International, 1353
International Cooperation, 1365
Intestines, 79
Intestinal Fistula, 965
Iron, 661

K

Kidney transplantation, 1583, 1609

L

Liver transplantation, 589, 1609, 1619
Liver transplantation/classification, 589
Living donors, 599
Loneliness, 935

M

Macular degeneration, 661
Magnetic resonance imaging, 817, 831, 847
Manipulation, osteopathic, 717
Megakaryocytes, 395
Memory Disorders, 143
Mental Disorders, 271
Military Medicine, 1713
Models, Animal, 1683
Molecular biology, 103
Muscle cramp, 847

N

Neoplasms, 103, 865, 877
Neonatology/history, 1231
Neural networkd (computer), 1303
Neuroimaging, 143
Neurosciences, 1303
Nursing, 1523
Nutritional, 65

O

Obesity, 1683
Ophthalmology, 1051
Oral medicine, 473
Orthoptics, 1051
Ovary, 887, 899

P

Pain perception, 831
Palliative Care, 925

Parasites, 157
Particulate Matter, 187
Patient Compliance, 1531
Patient education as topic, 93, 1523, 1531
Pediatrics, 645, 1115, 1123, 1143
Pediatric transplantation, 1599
Pharmacists, 1531
Photoreceptor cells, 661
Physicians, 1531
Physician's Practice Patterns, 1033
Placebo effect, 717
Plasmodium falciparum malaria, 699
Platelet aggregation inhibitors, 343, 389, 419
Polyendocrinopathies, autoimmune, 19, 31
Polymorphism, genetic, 157
Population Characteristics, 299
Postprandial period, 65
Posture, 425
Practice Guideline, 1033, 1409
Pregnancy, 677
Pregnant Women, 1609
Prostheses and Implants, 979
Prostesis-Related Infections, 979
Psychomotor performance, 677
Psychophysiology, 425
Public health, 1387-1393
Public Health Administration, 1387-1393
Public Health Practice, 1033
Public health surveillance, 1395
Purpura, thrombocytopenic, 407

Q

Qigong, 717
Quality of life, 1583, 1599, 1619

R

Récepteurs, CXCR3, 1319
Receptors, CXCR4, 1319
Receptors, thrombopoietin, 395
Receptors, thrombopoietin/antagonists & inhibitors, 407

Receptors, Thyrotropin, 43
Reference standards, 1409
Renal, Insufficiency, chronic, 1523
Reproduction/ethics, 619
Reproductive rights, 619
Retina, 661
Retinal degeneration, 661
Retroviruses, Simian, 1655
Risk assessment, 993
Risk factors, 631

S

Safety management, 1395
Sarcopenia, 1009
Sciences, 65
Snake bites, 993
Social Isolation, 935
Speciality boards, 1409
Splenectomy, 407
Sports, 1419
Stomach Neoplasms, 433
Surgery, 1713
Surgery, Oral, 473
Surgery, Computer-Assisted, 1291
Surgical Procedures, Minimally Invasive, 1291
Survival Analysis, 433

T

Tai ji, 717
Temporal lobe, 817
Theory of mind, 817
Testicular neoplasms, 877
Traumatology, 0000
Thrombocytopenia, 343
Thrombocytopenia/immunology, 419
Thrombocytosis, 395
Thrombopoiesis, 419
Thrombopoietin, 395
Thrombosis, 361, 375, 389, 419
Thyroiditis, autoimmune, 43

Tissue donors/legislation & jurisprudence, 599, 911

T-Lymphocytes, 43

Tourette syndrome, 847

Transferrin, 661

Transplantation, 911

Traumatology, 1713

Tropical Medicine, 1353, 1365, 1377

Tuberculosis, 1475

V

Vaccination, 1475

Vascular Diseases, 293

Virus Diseases/transmission, 1655

Vitamin K/antagonists & inhibitors, 1531

W

Wood, 187

World Health, 1353

X

X chromosome inactivation, 609

INDEX MOTS MATIÈRES

A

Absinthe, 515
Acide acétylsalicylique, 375, 389
Accompagnement de la fin de la vie, 925
Acupuncture, 717
Adénocarcinome, 433
Administration santé publique, 1387
Adolescence, 1583
Affections des ganglions de la base, 847
Afrique centrale, 1655
Allergènes, 645
Allergie et immunologie, 157
Analyse de survie, 433
Anomalies des plaquettes, 343
Anomie (comportement social), 935
Antiagrégants plaquettaires, 343, 389, 419
Anti-corps, 43
Antipaludiques, 699
Aorte abdominale/transplantation, 965
Artémisinines, 699
Artère iliaque, 949
Athérosclérose, 375, 389, 419, 631
Arthroplastie prothétique, 965
Auto-immunité, 31

B

Bactéries à Gram négatif, 979
Biodisponibilité, 65
Bioéthique, 619
Biologie moléculaire, 103
Biomarqueurs pharmacologiques, 143
Bois, 187

C

Candidose, 19
Caractéristiques de la population, 299
Cellules phororéceptrices, 661
Cervelet, 847
Chauffage, 187
Chaleur extrême, 935
Chiomokines, 1319
Chimiokine CXCL12, 1319
Chirurgie, 1713
Chirurgie assistée par ordinateur, 1291
Chirurgie générale/enseignement et éducation, 173
Chirurgie stomatologique (spécialité), 473
Comportement alimentaire, 1683
Composés de benzalkonium, 1319
Contracture, 425
Coopération internationale, 1353, 1365
Crampe musculaire, 847
Cryoconservation, 887, 899

D

Dégénérescence de la rétine, 661
Dégénérescence maculaire, 661
Démographie, 1051
Désensibilisation immunologique, 645
Développement embryonnaire, 609
Diabète, 79
Diagnostic, 143
Diagnostic par imagerie, 1683
Disparités d'accès aux soins, 259, 277
Directives de santé publique, 1395
Donneur vivant, 599
Donneurs de tissus/législation et jurisprudence, 599, 911
Droits procréatifs, 619
Dystonie, 847

E

Éducation du patient comme sujet, 93, 1523, 1531
Effet placebo, 717
Enfant, 677, 865, 877, 1599

Enseignement médical, 1365
Enseignement spécialisé en médecine, 173
Enseignement spécialisé en soins dentaires, 473
Épidémiologie, 293, 299, 315, 699
Épigenèse génétique, 609
Études de cohortes, 293, 299, 315
Étude de suivi, 1531
Euthanasie, 925
Évaluation des risques, 993

F

Facteurs de risque, 631
Femmes enceintes, 1609
Fer, 661
Fibrillation auriculaire, 1531
Fistule intestinale, 965
Foetus, 677
Formation clinique pratique, 173
France, 699, 1387

G

Génome humain, 157
Gestion de la sécurité, 1395
Glaucome, 1319
Glaucome à angle ouvert, 133
Glaucome/génétique, 133
Glucides, 93
Glucose, 79
Glycémie, 65
Glycoprotéines, 361
Grossesse, 677
Guide de bonnes pratiques, 1033

H

Hemostase, 361
Histoire de la médecine, 515, 1475
Hôpitaux pédiatriques, 1123, 1127
Humanisme, 935
Hôpitaux militaires, 1713
Hyperlipidémies, 65

Hypersensibilité, 645
Hypnose, 717
Hypoparathyroïde, 19
Hystérie, 425

I

Imagerie par résonance magnétique, 817, 831, 847
Immunothérapie, 645
Implantation de prothèse mammaire, 123
Inactivation du chromosome X, 609
Incendies, 187
Incontinence anale/chirurgie, 457
Incrétines, 79
Infarctus cérébral, 389
Infections dues aux prothèses, 979
Infertilité/thérapie, 619
Inflammation, 1319
Insuffisance rénale chronique, 1523
Insuline, 93
Intégrines, 361
Intestins, 79
Intoxication au monoxyde de carbone, 677
Isolement social, 935

L

Lobe temporal, 817
Lymphocytes T, 43
Lymphocytes B, 43

M

Maladie de Basedow, 43
Maladie coronarienne, 631
Maladie d'alzheimer, 1009
Maladies de l'aorte, 979
Maladie du foie en phase terminale. classification, 589
Maladie génétique, 349
Maladies transmissibles émergentes, 1669
Maladies vasculaires, 293
Maladies virales/transmission, 1655

Malformations et maladies congénitales, héréditaires et néonatales, 329
Manipulation ostéopathique, 717
Médecins, 1531
Médecine de catastrophe, 1727
Médecine militaire, 1713
Médecine tropicale, 1353, 1365, 1377
Mégacaryocytes, 395
Modèles animaux, 1683
Modèles de pratique médicale, 1033
Morsures de serpent, 993
Mort subite/prévention et contrôle, 1419

N

Néonatalogie/histoire, 1231
Neuroimagerie, 143
Neuroimagerie fonctionnelle, 831
Neurosciences, 1303

O

Obésité, 1683
Observance de la prescription, 1531
Ophtalmologie, 1051
Organisations et économie des soins de santé, 187, 1143
Orthoptie, 1051
Ovaire, 887, 899
Oxygénation hyperbare, 677

P

Paludisme à *plasmodium falciparum*, 699
Parasites, 157
Particules solides, 187
Pédiatrie, 645, 1115, 1123, 1143
Pénurie, 1143
Perception de la douleur, 831
Performance psychomotrice, 677
Période post-prandiale, 65
Personne âgée fragile, 1009
Pharmaciens, 1531
Phénomènes physiologiques nutritionnels chez le nourrisson, 1701

Psychophysiologie, 425
Planification des mesures d'urgence en cas de catastrophe, 1713
Plaquettes, 343, 349, 375, 389, 395
Plaquettes sanguines, 419
Polyendocrinopathies auto-immunes, 19, 31
Polymorphisme génétique, 157
Posture, 425
Pratique en santé publique, 1033
Préservation de la fertilité, 865, 877, 887, 899
Préventions primaire, 631
Prise en charge personnalisée du patient, 993
Procédure de chirurgie minimalement effractives, 1291
Prothèses et implants, 979
Purpura thrombopénique, 407

Q

Qigong, 717
Qualité de vie, 1583, 1599, 1619

R

Recherche biomédicale, 103
Récepteurs à la thrombopoïétine, 395
Récepteurs à la thrombopoïétine/antagonistes et inhibiteurs, 407
Récepteurs couplés aux protéines G, 361
Récepteurs CXCR3, 1319
Récepteurs CXCR4, 1319
Récepteur TSH, 43
Réorganisation, 1143
Reproduction/éthique, 619
Réseaux neuronaux (informatique), 1303
Résistance aux substances, 157
Rétine, 661
Rétrovirus simiens, 1655

S

Sans-abri, 259, 271, 277
Santé mondiale, 1353
Santé publique, 1387
Sarcopénie, 1009

1850

Sciences de la nutrition, 65
Sélection de donneurs, 599
Séquence nucléotidique, 1669
Sérums antivenimeux, 993
Services des urgences médicales, 1127
Sports, 1419
Soins, 1523
Soins palliatifs, 925
Solitude, 935
Sondes ADN, 1669
Splénectomie, 407
Stations de cure, 1741
Stomatologie, 473
Surveillance de la santé publique, 1395
Survie cellulaire, 661
Susceptibilité à une maladie, 157
Syndrome de Gilles de la Tourette, 847
Sujet âgé, 935, 1009

T

Tai-chi, 717
Test immunologiques, 645
Théorie de l'esprit, 817
Thérapies complémentaires, 717
Thyroïdite auto-immune, 43
Transferrine, 661
Transmission de maladie infectieuse, 157
Transplantation, 911
Transplantation cardiaque, 599, 1599
Transplantation hépatique, 589, 1609, 1619
Transplantation hépatique/classification, 589
Transplantation rénale, 1583, 1609
Traumatologie, 1713
Thrombocytose, 395
Thrombopénie, 343, 419
Thrombopoïèse, 419
Thrombopoïétine, 395
Thrombose, 361, 375, 389, 419
Trouble autistique, 817
Toxicité des médicaments, 865
Troubles de la mémoire, 143, 271
Troubles nutritionnels du fœtus, 1701

Tuberculose, 1475

Tumeurs, 103, 865, 877

Tumeurs de l'estomac, 433

Tumeurs du testicule, 877

U

Urgences, 993

V

Vaccination, 1475

Vieillessement, 293

Vitamine K/antagonistes et inhibiteurs, 1531

INDEX VIE ACADÉMIQUE 2013

Chroniques historiques

- L'absinthe réhabilitée, 515-522
- Néonatalogie : passé et présent, 1231-1242
- Albert Calmette : à propos du 150^e anniversaire de sa naissance, 1475-1484
- Le cinquantenaire de la première transplantation hépatique : du mythe à la réalité. Hommage à Thomas Starzl, Prix Lasker 2012, 1787-1791

Commission I (Biologie)

- Le contrôle génétique des maladies infectieuses : des lois de Mendel au séquençage de l'exome, Information, 157-172

Commission II (Thérapeutique — Médicament et pharmacologie — Toxicologie)

- Salles de consommation contrôlée de drogues (« salles d'injection »), Communiqué, 503-506
- Mort subite au cours des activités physiques et sportives. Recommandations pour des mesures préventives, Rapport, 1419-1436

Commission V (Psychiatrie et santé mentale)

- Salles de consommation contrôlée de drogues (« salles d'injection »), Communiqué, 503-506

Commission VI (Addictions)

- Salles de consommation contrôlée de drogues (« salles d'injection »), Communiqué, 503-506

Commission VII (Maladies infectieuses et médecin tropicale)

- À propos d'éventuels effets indésirables graves après la vaccination antipapillomavirus humains en France, 1783-1785

Commission IX (Chirurgie — Anesthésiologie — Réanimation — Urgences)

- La prise en charge des soins ophtalmologiques en France, Rapport, 1051-1054

Commission XI (Appareil digestif — Nutrition — Alimentation)

- 13-11 L'éducation thérapeutique (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine, 1747-1781

Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

- 13-01 Rapport concernant la demande de la station thermale d'Aix-les-Bains aux fins d'obtenir l'orientation thérapeutique thermale « Phlébologie », Rapport, 469-472
- 13-10 Sur la demande d'autorisation d'exploiter les émergences Venturino et Caldane — Station thermale de Guagno-les-bains en Corse du sud, Rapport, 1741-1745

Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire)

- Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins, Rapport, 717-757

Communications

- Polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 : caractéristiques cliniques et évolutives sur la base d'une enquête interrégionale et nationale, 19-30
- Les syndromes polyendocriniens autoimmuns de type 2 (APS-2), 31-42
- Autoimmunité thyroïdienne, 43-64
- L'intestin métabolique : dualité fonctionnelle des incrétines et de la flore intestinale, 79-92
- Développement d'un nouvel outil d'évaluation de comptage des glucides pour faciliter la mise en œuvre d'une insulinothérapie fonctionnelle, 93-102
- Les enjeux de la recherche clinique sur les tumeurs rares en Europe, 103-122
- Prothèses PIP : à propos de 217 cas d'explantation, 123-132
- Du glaucome congénital au glaucome chronique de l'adulte : un continuum clinique et génétique, 133-142
- Vers une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer, 143-156
- SDF : Aspect psychopathologique et comportement, 271-276
- La santé des sans-abri, 277-292
- Les cohortes historiques : contribution aux progrès de l'épidémiologie, 293-298
- Les cohortes généralistes en population. L'exemple des cohortes Gazel et Constances, 299-314
- Les grandes cohortes en santé en France, 315-328
- Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et l'évaluation des actions de santé, 329-342

- Glycoprotéines, maladies héréditaires des plaquettes, rôle des plaquettes dans la réparation tissulaire, 349-360
- Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire, 361-374
- Agents antiplaquettaires et athérombose, 375-388
- Invité-discutant : Plaquettes, athérombose, antiplaquettaires et ischémie cérébrale, 389-394
- Mégacaryopoïèse : régulation de la production plaquettaire par la thrombopoïétine, 395-406
- Les thrombopénies immunologiques : physiopathologie et traitements, 407-418
- La contracture psychogène : un piège pour les chirurgiens orthopédistes, 425-442
- Tumeurs adénocarcinomeuses superficielles de l'estomac : un contingent majoritaire à cellules indépendantes est-il associé à un mauvais pronostic ? 443-456
- Chirurgie de l'incontinence anale : évolution depuis vingt ans et perspectives, 457-468
- Gérer une ressource vitale ; la répartition des greffons : le foie, 589-598
- La répartition des greffons cardiaques, 599-606
- Initiation de l'inactivation du chromosome X durant le développement embryonnaire précoce chez la souris et l'humain, 609-618
- Droit comparé en santé de la reproduction : un droit à se reproduire ? Une vision européenne, 619-630
- Nouvelle stratégie d'évaluation du haut risque coronaire en prévention primaire, 631-644
- Allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie et l'immunothérapie allergénique — Intérêt chez l'enfant, 645-660
- Fer et protéines régulatrices dans la rétine normale et pathologique, 661-676
- Devenir des enfants intoxiqués au monoxyde de carbone en période fœtale et traités par oxygénothérapie hyperbare — Étude d'une cohorte constituée sur 25 ans de 1983 à 2008, 677-698
- Le paludisme grave à *P. falciparum* en France, 2000-2011 : évolution épidémiologique et nécessité d'une nouvelle prise en charge thérapeutique, 699-718
- Interrelations humaines, cognition sociale et sillon temporel supérieur, 817-830
- L'imagerie fonctionnelle de la douleur : de la réponse somatique à l'émotion, 831-846
- IRM dans les dystonies et dans le syndrome de Gilles de la Tourette, 847-860
- Gonadotoxicité des traitements anti-cancéreux chez l'enfant, 865-876
- Cryopréservation du tissu testiculaire chez l'enfant, 877-886
- Cryoconservation du tissu ovarien chez l'enfant, 887-898
- Restauration de l'infertilité après congélation de tissu ovarien, données expérimentales, 899-906
- L'opposition au don d'organes: marqueur de la rupture du lien social ?, 911-924
- La fin de vie en France, 925-934

- Réapprendre à vivre ensemble, 935-944
- Traitement des infections aorto-iliaques par allogreffe artérielle *in situ*, 949-964
- Fistules aorto-intestinales après remplacement prothétique de l'aorte abdominale : résultats chirurgicaux et suivi à long terme chez 32 patients, 965-978
- Matériaux de reconstruction aortique résistants à la contamination bactérienne, 979-992
- Place de l'immunothérapie dans le traitement actuel des envenimations ophiennes, 993-1008
- Fragilité des personnes âgées et prévention de la dépendance, 1009-1020
- La pédiatrie en 2013, 1115-1122
- La Pédiatrie au CHU : organisation et formation des pédiatres universitaires, 1123-1126
- Les urgences en pédiatrie dans les hôpitaux d'enfants, 1127-1142
- La pédiatrie libérale : enjeux, difficultés et perspectives, 1143-1152
- Un dépistage élargi et une prise en charge thérapeutique précoce, 1157-1176
- Vers l'éradication du VIH ?, 1177-1186
- La Fondation Raoul Follereau, 1191-1192
- Handicap International, 1193-1194
- Les actions sanitaires de la Croix-Rouge française à l'international, 1195-1198
- L'urgence et le secourisme à la Croix-Rouge française, 1199-1202
- La Chaîne de l'Espoir, 1203-1204
- L'accès aux soins et la prévention, une priorité du Secours populaire français, 1205-1206
- La médecine humanitaire, modèle commun de l'action humanitaire, 1207-1216
- L'hôpital français de la Mère et de l'Enfant à Kaboul (Afghanistan) : « Rendre l'impossible possible », 1217-1220
- Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) de Bamako : un exemple de partenariat public-privé Nord-Sud, 1221-1224
- Modèles spontanés de maladies humaines chez le chien : exemple des ichtyoses, 1225-1230
- La cyberchirurgie : l'intégration homme-machine pour la chirurgie du futur, 1291-1302
- Le projet BAB (*Big Artificial Brain*), 1303-1314
- Les chimiokines : une nouvelle piste thérapeutique dans le glaucome et les maladies inflammatoires de la surface oculaire, 1319-1328
- Génétique de la DMLA, 1333-1338
- Prise en charge de la DMLA exsudative en 2013, 1339-1346
- La médecine tropicale d'hier à aujourd'hui, 1353-1364
- La formation en médecine tropicale en France, 1365-1376
- La recherche en médecine tropicale, 1377-1386
- La décentralisation des responsabilités de l'État dans le domaine de la santé publique, 1387-1394
- Les agences nationales de sécurité sanitaires : constats et perspectives, 1395-1408
- La Haute autorité de Santé (HAS), 1409-1418

- Une coordination des soins nécessaire mais parfois compliquée. Exemple de l'insuffisance rénale chronique, 1523-1530
- De l'historique médicamenteux au suivi du patient. Rôle du pharmacien, 1531-1544
- Fondation européenne pour la dermatite atopique. Objectifs, moyens et résultats, 1549-1553
- Prescription et suivi d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K, 1561-1571
- Qualité de vie après transplantation rénale à l'adolescence, 1583-1598
- Qualité de vie après transplantation cardiaque chez l'enfant, 1599-1606
- Situation socioprofessionnelle à l'âge adulte des enfants transplantés rénaux, 1607-1608
- Transplantation (rein, foie) et grossesse, 1609-1618
- Qualité de vie après transplantation hépatique chez l'adulte, 1619-1624
- Mécanismes d'émergence virale et transmission inter-espèces : l'exemple des rétrovirus Foamy simiens chez l'Homme en Afrique Centrale, 1655-1668
- La puce à ADN de reséquençage : un outil rapide pour mieux identifier et comprendre une émergence virale et bactérienne, 1669-1682
- L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc, 1683-1699
- Conséquences de la nutrition périnatale sur le développement, 1701-1711
- Spécificité de la chirurgie de guerre et capacités du service de santé des armées, 1713-1726
- Organisation actuelle de la médecine de catastrophe, 1727-1739

Communiqués

- Salles de consommation contrôlée de drogues (« salles d'injection »), 503-506
- Tests de dépistage gratuits et écoles semi-privées d'audioprothèse : la dérive marchande d'un secteur paramédical, 507-510
- Risque cardiovasculaire, cholestérol et statines, 511-514
- La mortalité périnatale en France, 759-761
- Médecine tropicale française et coopération internationale. Enjeux et perspectives, 1467-1468
- À propos d'éventuels effets indésirables graves après la vaccination antipapillomavirus humains en France, 1783-1785

Composition de l'Académie nationale de médecine au 1^{er} janvier 2013, 211-226

Comptes-rendus

- Compte-rendu de la réunion du 13 février 2013 de la 3^e division : La biologie interventionnelle, 527-538
- Compte-rendu de la réunion franco-qubécoise du 21 octobre 2013, 1489-1490

Conférences invitées

- Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'homme, 65-78
- Réalités et projets de vie des sans-abri : lorsque le corps devient l'ultime ressource, 259-270
- La pédiatrie française : d'où elle vient, où elle va ?, 1021-1032
- L'exercice médical et l'évolution des CHU, 1249-1256
- Centenaire de la naissance de René KÜSS (1913-2006), 1627-1639

Discours

- Bilan de l'activité académique pour 2012, 195-202
- Allocution du Président pour l'année 2013, 203-210

Distinctions

Ordre national de la Légion d'honneur

À la dignité de grand officier :

- COPPENS Yves, 1078

Au grade de commandeur :

- BARBIER Jacques, 1494
- BOUSSER Marie-Germaine, 1078

Au grade d'officier :

- ROUËSSÉ Jacques, 236

Au grade de chevalier :

- BLAUDIN de THÉ Guy, 236
- BONNIN Alain, 1494

Élections

- ANGELESCU Nicolae (Bucarest), 1822
- BAGOT Martine, 1269
- BASDEVANT Arnaud, 1080
- BENOÎT Gérard, 1822
- BEYERSDORF Friedhelm (Fribourg), 1088
- BLAY Jean-Yves, 1822
- BOUSSER Marie-Germaine, 1269
- CLAVIEN Pierre-Alain (Zurich), 1506
- COSSON Michel (Lille), 1506

- CYNOWER Luc, 1818
- DANIS Martin, 1506
- DEGOS Laurent, 777
- DESNOS Michel, 1822
- DUBOIS Bruno, 1270
- DUHAMEL Jean-François, 1822
- GOMEL Victor (Vancouver), 1818
- HAUET Thierry (Poitiers), 1259
- KOSKAS Fabien, 1088
- KRIEF Sabrina, 1506
- LACOMBE Didier (Bordeaux), 1080
- LAURENT Bernard (Saint-Étienne), 1269
- MANOLESCU Nicolae (Bucarest), 237
- MONTASTRUC Jean-Louis, 1818
- MORVAN Gérard, 1506
- PAVIE Alain, 1262
- PEIX Jean-Louis (Lyon), 1088
- PETO Richard (Oxford), 1262
- POPESCU Irinel (Bucarest), 1262
- RICHARD-LENOBLE Dominique, 248
- THÈZE Jacques, 1259
- TROPET Yves (Besançon), 1262
- TURGEON Jacques (Montréal), 1818
- VELLAS Bruno (Toulouse), 1270
- VIVIER Éric, 1506
- WATTEL Francis, 1080

Éloges

- BANZET Pierre (1929-2012), 563-570
- CANLORBE Pierre (1918-2012), 9-18
- DARNIS François (1920-2012), 1107-1112
- DUFOURMENTEL Claude (1915-2012), 571-582
- GAUTIER Jean-Claude (1926-2013), 1283-1290
- GUINET Paul (1915-2012), 807-814
- LARCAN Alain (1931-2012), 795-806
- MOREAUX Jean (1926-2012), 583-588

Éméritats

- BARBIER Jacques, 1088
- BOUNHOURE Jean-Paul, 552
- CAPRON André, 1498

- GODEAU Pierre, 1498
- SUREAU Claude, 777
- VERT Paul, 1498

Groupes de travail

- La formation initiale des chirurgiens, Information, 173-174
- Apports et limites du Diplôme d'Études Spécialisées en Chirurgie Orale (DESCO) à l'amélioration de la prise en charge de la pathologie buccodentaire en France, Rapport, 473-484
- Salles de consommation contrôlée de drogues (« salles d'injection »), Communiqué, 503-506
- Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins, Rapport, 717-757
- Améliorer la pertinence des stratégies médicales, Rapport, 1033-1050
- La prise en charge des soins ophtalmologiques en France, Rapport, 1051-1054
- Mort subite au cours des activités physiques et sportives. Recommandations pour des mesures préventives, Rapport, 1419-1436
- La Culture de prévention en santé : des questions fondamentales, Rapport, 1437-1466

Index auteurs, 1827-1835

Index key-words, 1837-1844

Index mots matière, 1845-1852

Index vie académique, 1853-1866

Informations

- Le contrôle génétique des maladies infectieuses : des lois de Mendel au séquençage de l'exome, 157-172
- La formation initiale des chirurgiens, 173-174
- Variabilité de la fréquence cardiaque : un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique, 175-186
- Des toxiques au coin du feu : données récentes sur l'impact sanitaire des fumées de bois, 187-190
- Le Collège de France, une institution d'exception, 763-767
- La médecine générale : une jeune spécialité pleine d'avenir, 1469-1473

Libres opinions

- Action d'enseignement universitaire francophone en Asie du Sud-Est, 1073-1075

Nécrologie

- BERNER Peter (1924-2012), 545
- CRÉMER Alfred (1927-2013), 1089
- DE DUVE Christian (1915-2013), 1085
- GAUTIER Jean-Claude (1926-2013), 1258
- HALBERG Franz (1919-2013), 1494
- MEYNARD Jean (1917-2013), 245
- NAKAJIMA Hiroshi (1928-2013), 244
- PETITHORY Jean-Claude (1930-2013), 1493
- POLONOVSKI Jacques (1939-2013), 1500
- TUBIANA Maurice (1920-2013), 1491
- DE WECK Alain (1928-2013), 1082

Présentations d'ouvrages

- Sous la direction de Jean-François STOLTZ — Regenerative Medicine and Cell Therapy. Édité par Jean-François Stoltz (Nancy) — IOS Press — Biomedical and Health Research, 446 pages, 2012, 191-192
- Sous la direction d'Olivier TORRÈS — La santé du dirigeant — De la souffrance patronale à l'entrepreneuriat salubre. Groupe De Boeck S.A., Bruxelles, 2012, 217 pages, 192-194
- Jacques BATTIN. Préface d'Yves Pouliquen—Médecins et malades célèbres, Éditions Glyphe, 2012, 2e éd., 523-526
- Tillement J.-P., Hauw J.-J. et Papadopoulos V. — Le défi de la maladie d'Alzheimer. Synergies franco-québécoises. Paris : Lavoisier, 2012. Collection Rapports de l'Académie nationale de médecine, 104 p., 769-771
- Patrick DEVILLE — Peste et choléra, éditions du Seuil, Paris, 2012, 771-773
- Jacques POIRIER — L'externat des hôpitaux de Paris (1802-1968), Hermann — Histoire des Sciences, 2012, 390 p., 1067-1069
- Pierre HILLEMANT — Journal d'un médecin sur les deux guerres mondiales : 1. La Grande Guerre. Éditions Fiacre, 2013, 1070-1072
- Hélène CARDIN, Danielle MESSAGER et Françoise BARRÉ-SINOSSI — La révolution Sida. Éditions Odile Jacob, 2013, 1243-1246
- Jean-Marie MANTZ — L'éthique médicale en questions : 100 situations d'actualité. Éditions Lavoisier, 2013, 1246-1248
- Biostatistiques pour le clinicien par Michel HUGUIER et Pierre-Yves BOËLLE. Éditions Springer, Paris, 2013, 1485-1487
- Où va l'humanité ? Jean-François MATTEI et Israël NISAND. Éditions Les Liens qui Libèrent, 2013, 1793-1795

Prix et médailles

- Prix et médailles décernés par l'Académie nationale de médecine, 227-234

- Proclamation des lauréats du concours 2013. Remise des prix et des médailles, 1797-1805
- Remise du Prix Jean Bernard 2013, 1807-1810

Rapports

- 13-01 Rapport concernant la demande de la station thermale d'Aix-les-Bains aux fins d'obtenir l'orientation thérapeutique thermale « Phlébologie », 469-472
- 13-02 Apports et limites du Diplôme d'Études Spécialisées en Chirurgie Orale (DESCO) à l'amélioration de la prise en charge de la pathologie buccodentaire en France, 473-484
- 13-03 Contraception orale et risque vasculaire, 485-502
- 13-04 Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins, 717-757
- 13-05 Améliorer la pertinence des stratégies médicales, 1033-1050
- 13-06 La prise en charge des soins ophtalmologiques en France, 1051-1054
- 13-07 Le parcours qualifiant des chirurgiens, 1055-1066
- 13-08 Mort subite au cours des activités physiques et sportives. Recommandations pour des mesures préventives, 1419-1436
- 13-09 La Culture de prévention en santé : des questions fondamentales, 1437-1466
- 13-10 Sur la demande d'autorisation d'exploiter les émergences Venturino et Caldane — Station thermale de Guagno-les-bains en Corse du sud, 1741-1745
- 13-11 L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine, 1747-1781

Réception des nouveaux membres, 1811-1814

Remerciements aux experts, 1825

Séances communes

Académie nationale de pharmacie — ANM, 1519-1580

« Coordination des soins et suivi thérapeutique »

- Problématique générale, les difficultés existantes, 1521
- Une coordination des soins nécessaire mais parfois compliquée. Exemple de l'insuffisance rénale chronique, 1523-1530
- De l'historique médicamenteux au suivi du patient. Rôle du pharmacien, 1531-1544
- Le patient acteur de sa santé, 1545-1546
- Un exemple historique de la nécessité de l'information dans l'asthme de l'adulte et de l'enfant, 1547
- Fondation européenne pour la dermatite atopique. Objectifs, moyens et résultats, 1549-1553

- Anti-cancéreux par voie orale, organisation du suivi thérapeutique, 1555
- Le Réseau Diabète Narbonne. Un exemple de pluridisciplinarité au service des diabétiques, 1557-1558
- Le parcours de santé des personnes âgées. Contribution des pharmaciens d'officine, 1559
- Prescription et suivi d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K, 1561-1571
- Le Dossier Pharmaceutique, un outil au service du suivi thérapeutique, 1573-1574
- Un exemple de programme régional de santé, 1575
- Stratégie nationale de santé et médecine de parcours, 1577-1578

Séances dédiées

Les endocrinopathies auto-immunes, 19-64

- Polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 : caractéristiques cliniques et évolutives sur la base d'une enquête interrégionale et nationale, 19-30
- Les syndromes polyendocriniens autoimmuns de type 2 (APS-2), 31-42
- Autoimmunité thyroïdienne, 43-64

Le diabète et la régulation de l'insulinémie, 65-102

- Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'homme, 65-78
- L'intestin métabolique : dualité fonctionnelle des incrétones et de la flore intestinale, 79-92
- Développement d'un nouvel outil d'évaluation de comptage des glucides pour faciliter la mise en œuvre d'une insulinothérapie fonctionnelle, 93-102

Les sans domicile fixe, 259-292

- Réalités et projets de vie des sans-abri : lorsque le corps devient l'ultime ressource, 259-270
- SDF : Aspect psychopathologique et comportement, 271-276
- La santé des sans-abri, 277-292

Les outils pour la recherche en santé publique : les cohortes et les registres, 293-340

- Les cohortes historiques : contribution aux progrès de l'épidémiologie, 293-298
- Les cohortes généralistes en population. L'exemple des cohortes Gazel et Constances, 299-314
- Les grandes cohortes en santé en France, 315-328
- Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et l'évaluation des actions de santé, 329-342

Gérer une ressource vitale : la répartition des greffons, 589-606

- Gérer une ressource vitale ; la répartition des greffons : le foie, 589-598
- La répartition des greffons cardiaques, 599-606

L'embryogenèse, 607-630

- Initiation de l'inactivation du chromosome X durant le développement embryonnaire précoce chez la souris et l'humain, 609-618
- Droit comparé en santé de la reproduction : un droit à se reproduire ? Une vision européenne, 619-630

L'IRM fonctionnelle, 815-862

- Interrelations humaines, cognition sociale et sillon temporel supérieur, 817-830
- L'imagerie fonctionnelle de la douleur : de la réponse somatique à l'émotion, 831-846
- IRM dans les dystonies et dans le syndrome de Gilles de la Tourette, 847-860

La fertilité après traitement d'un cancer dans l'enfance ou l'adolescence, 863-906

- Gonadotoxicité des traitements anti-cancéreux chez l'enfant, 865-876
- Cryopréservation du tissu testiculaire chez l'enfant, 877-886
- Cryoconservation du tissu ovarien chez l'enfant, 887-898
- Restauration de l'infertilité après congélation de tissu ovarien, données expérimentales, 899-906

« Les substituts vasculaires et leur infection », 945-992

- Traitement des infections aorto-iliaques par allogreffe artérielle *in situ*, 949-964
- Fistules aorto-intestinales après remplacement prothétique de l'aorte abdominale : résultats chirurgicaux et suivi à long terme chez 32 patients, 965-978
- Matériaux de reconstruction aortique résistants à la contamination bactérienne, 979-992

La pédiatrie, 1113-1152

- La pédiatrie en 2013, 1115-1122
- La Pédiatrie au CHU : organisation et formation des pédiatres universitaires, 1123-1126
- Les urgences en pédiatrie dans les hôpitaux d'enfants, 1127-1142
- La pédiatrie libérale : enjeux, difficultés et perspectives, 1143-1152

Le VIH, 1153-1186

- Un dépistage élargi et une prise en charge thérapeutique précoce, 1157-1176
- Vers l'éradication du VIH ?, 1177-1186

Humanitaires et santé, 1187-1224

- La Fondation Raoul Follereau, 1191-1192
- Handicap International, 1193-1194
- Les actions sanitaires de la Croix-Rouge française à l'international, 1195-1198
- L'urgence et le secourisme à la Croix-Rouge française, 1199-1202
- La Chaîne de l'Espoir, 1203-1204

- L'accès aux soins et la prévention, une priorité du Secours populaire français, 1205-1206
- La médecine humanitaire, modèle commun de l'action humanitaire, 1207-1216
- L'hôpital français de la Mère et de l'Enfant à Kaboul (Afghanistan) : « Rendre l'impossible possible », 1217-1220
- Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) de Bamako : un exemple de partenariat public-privé Nord-Sud, 1221-1224

La pensée et la machine, 1291-1314

- La cyberchirurgie : l'intégration homme-machine pour la chirurgie du futur, 1291-1302
- Le projet BAB (*Big Artificial Brain*), 1303-1314

Les retombées médicales actuelles des recherches de Claude Bernard, 1315-1330

- Les chimiokines : une nouvelle piste thérapeutique dans le glaucome et les maladies inflammatoires de la surface oculaire, 1319-1328

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, 1331-1346

- Génétique de la DMLA, 1333-1338
- Prise en charge de la DMLA exsudative en 2013, 1339-1346

Les agences et les autorités de santé, 1387-1418

- La décentralisation des responsabilités de l'État dans le domaine de la santé publique, 1387-1394
- Les agences nationales de sécurité sanitaires : constats et perspectives, 1395-1408
- La Haute autorité de Santé (HAS), 1409-1418

Émergence virale et épidémiologie biologique, 1655-1682

- Émergence de nouveaux rétrovirus chez l'homme en Afrique centrale : HTLV-3 et virus foamy simiens ; importance des transmissions inter-espèces singes/homme, 1655-1668
- La puce à ADN de reséquençage : un outil rapide pour mieux identifier et comprendre une émergence virale et bactérienne, 1669-1682

Séances thématiques

Les plaquettes sanguines, 343-424

- Glycoprotéines, maladies héréditaires des plaquettes, rôle des plaquettes dans la réparation tissulaire, 349-360
- Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire, 361-374
- Agents antiplaquettaires et athérombose, 375-388
- Invité-discutant : Plaquettes, athérombose, antiplaquettaires et ischémie cérébrale, 389-394

- Mégacaryopoïèse : régulation de la production plaquettaire par la thrombopoïétine, 395-406
- Les thrombopénies immunologiques : physiopathologie et traitements, 407-418

La rupture du lien social en France : mythe ou réalité ? 907-944

- L'opposition au don d'organes: marqueur de la rupture du lien social ?, 911-924
- La fin de vie en France, 925-934
- Réapprendre à vivre ensemble, 935-944

Médecine tropicale française et coopération internationale : enjeux et perspectives, 1347-1386

- La médecine tropicale d'hier à aujourd'hui, 1353-1364
- La formation en médecine tropicale en France, 1365-1376
- La recherche en médecine tropicale, 1377-1386

Qualité de vie après transplantation d'organes, 1581-1625

- Qualité de vie après transplantation rénale à l'adolescence, 1583-1598
- Qualité de vie après transplantation cardiaque chez l'enfant, 1599-1606
- Situation socioprofessionnelle à l'âge adulte des enfants transplantés rénaux, 1607-1608
- Transplantation (rein, foie) et grossesse, 1609-1618
- Qualité de vie après transplantation hépatique chez l'adulte, 1619-1624

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3 320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit $3\,320 \times 10 \text{ pages} = 33\,200$ caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie.

Le texte sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français et en anglais.

Les résumés français et anglais seront accompagnés des mots-clés et des key-words répertoriés à l'Index Medicus.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun de ces documents sera présenté indépendamment du texte, avec au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille séparée, numérotées suivant leur ordre dans le texte.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

Les articles seront transmis par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique.

Les tirés-à-part seront fournis gratuitement sous forme de PDF. Des exemplaires sur papier peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine

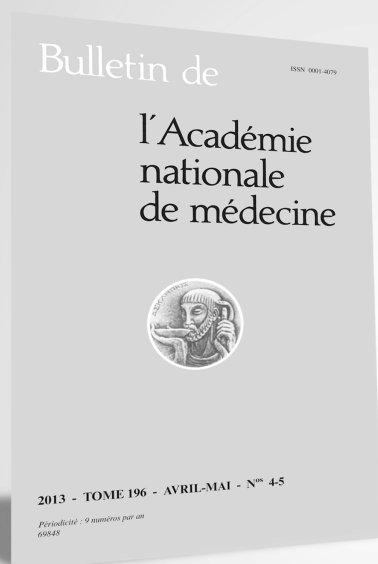
16, rue Bonaparte

75272 Paris Cedex 06

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

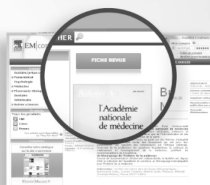
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

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



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 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2013, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2^e trimestre 2015 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD

