

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE
DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique ADOLPHE
Adjointe à la Rédaction : Odette de MONTS



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

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique ADOLPHE
Adjointe à la Rédaction : Odette de MONTS

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

sommaire

Séance du Mardi européen de l'Académie nationale de médecine au Conseil de l'Europe à Strasbourg

1869 **Allocution de bienvenue**
Louis F. Hollender

1871 **Peut-on légiférer sur les droits des malades ?**
Denys Pellerin

1883 **État actuel de la médecine expérimentale : le cas particulier (?) de la
psychiatrie**
Edward Bullmore

- 1887 La transplantation hépatique à donneur vivant à l'Hôpital 12 de Octobre, Madrid (Espagne)**
Enrique Moreno-Gonzalez
- 1889 Les maladies infectieuses. De l'importance d'une activité coordonnée à l'échelle européenne**
Volker ter Meulen
- 1897 De l'intérêt d'une vaccination thérapeutique chez des patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral**
Arsène Burny
- 1903 La pharmacopée européenne et la direction européenne de la qualité du médicament au Conseil de l'Europe**
Agnès Artiges
- 1913 Compte rendu du Mardi européen à Strasbourg**
Michel Arsac

Séance commune Académie des sciences, Académie nationale de médecine

- 1917 Des mitochondries aux maladies métaboliques et dégénératives**
From mitochondria to metabolic and degenerative diseases
Daniel Ricquier
- 1921 Développement du cerveau antérieur : existe-t-il un stade phylotypique**
Philippe Vernier, Mario Wullimann, Joana Osotio, Sylvie Rétaux
- 1923 Corticogénèse et ses anomalies**
André Goffinet
- 1925 Tuba3, un nouveau gène impliqué dans un large spectre de dysgénésies corticales**
Tuba3, a novel gene involved in a large spectrum of cortical dysgeneses
Jamel Chelly, Karine Poirier, Yoann Saillour, Fiona Francis, Chérif Beldjoud
- 1935 Crête neurale céphalique et malformations associées de la face et du cerveau**
Neural Crest and facial malformations with brain defect
Gérard Couly
- 1945 Bases neurobiologiques de l'empreinte sérotoninergique pendant le développement postnatal**
Molecular and anatomical bases for the effects of serotonin during critical developmental periods
Patricia Gaspar, Olivier Cases, Alexandra Rebsam, Lea Stankovski

Communications

- 1961 Monoxyde de carbone et cœur : des effets univoques ?**
Carbon monoxide and the heart : unequivocal effects ?
Francis Wattel, Raphaël Favory, Steve Lancel, Rémi Nevieri et Daniel Mathieu

1977 Quarante ans d'expérience dans le traitement du diabète de type 1 de l'enfant à Alger

Fourty years of experience in the treatment of children with type 1 diabetes mellitus in Algiers

Mostefa Keddari

Rapports

1993 06-17

De la sanction à la prévention. Pour une prévention des événements indésirables liés aux soins

From punishment to prevention. Towards prevention of treatment-related adverse events

Georges David et Claude Sureau (au nom d'un groupe de travail)

1999 06-18

Importance de la communication dans la relation soignant-soigné

Importance of communication in the patient-caregiver relationship

Jean-Marie Mantz et Francis Wattel (au nom d'un groupe de travail et de la Commission XV (Ethique et Responsabilité professionnelle))

2013 06-19

Place des eaux minérales dans l'alimentation

Mineral water as part of the daily diet

Patrice Queneau et Jacques Hubert (au nom d'un groupe de travail)

Vie de l'Académie

2023 Proclamation des résultats du concours 2006

Raymond Ardaillou

2033 Pour un retour à l'humanisme : la nécessaire complémentarité des droits et des devoirs des soignés et des soignants

Denys Pellerin

2045 A propos du droit d'ingérence

Mario Stasi

2061 Réception des nouveaux membres

Denys Pellerin

2063 Actes

Comité de Lecture

2075 Remerciements aux experts

Index 2006

- 2077 Auteurs**
- 2087 Key-words**
- 2099 Mots Matières**
- 2111 Vie académique**

Recommandations aux auteurs

- 2121 Instructions**

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

- 2123 Tarifs et modalités**

**Séance du Mardi européen de l'Académie nationale de médecine
du 16 mai 2006
au Conseil de l'Europe à Strasbourg**

*Présidence de M. le Professeur Denys PELLERIN
Coordinateur : Professeur Louis HOLLENDER*

ORDRE DU JOUR

Allocution de bienvenue

Louis F. HOLLENDER, président honoraire de l'Académie nationale de médecine (France)

Peut-on légiférer sur le droit des malades ?

Denys PELLERIN, président de l'Académie nationale de médecine (France)

État actuel de la médecine expérimentale. Le cas particulier (?) de la psychiatrie

Edward BULLMORE, member of the British Academy of Medical Sciences (Grande Bretagne).

La transplantation hépatique à donneur vivant à l'Hôpital 12 de Octubre Madrid

Enrique MORENO GONZALEZ, member Royal National Academy of Medicine (Espagne).

Les maladies infectieuses. Importance d'une activité coordonnée en Europe

Volker ter MEULEN, président de la Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (République Fédérale d'Allemagne).

De l'intérêt d'une vaccination thérapeutique chez des patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral

Arsène BURNY, président de l'Académie Royale de Médecine (Belgique)

La Pharmacopée européenne et la Direction Européenne de la qualité du médicament

Agnès ARTIGES, Directeur de la Commission européenne de Pharmacopée (Strasbourg)

Compte rendu de cette séance

Michel ARSAC (membre de l'Académie nationale de médecine)

Séance du Mardi européen de l'Académie nationale de médecine, au Conseil de l'Europe à Strasbourg

Allocution de bienvenue

Louis F. HOLLENDER *

En tout premier lieu, je tiens à dire mes chaleureux remerciements à Monsieur Matéo Sorinas, Secrétaire Général de l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe, qui a bien voulu nous accueillir en ce début de séance, et à saluer Mesdames et Messieurs les Membres de l'Assemblée Parlementaire qui nous honorent de leur présence. Qu'il me soit également permis d'exprimer ma reconnaissance à Monsieur Bruno Haller, Secrétaire Général du Conseil de l'Europe et à Madame Agnès Nollinger, Secrétaire de la Commission des questions sociales de la santé et de la famille, pour l'aide apportée dans l'organisation de cette après-midi.

Strasbourg est consciente du privilège qui lui échoit en accueillant les quatre grandes Académies de Médecine d'Europe, ainsi que de nombreux membres de l'Académie nationale de médecine de France, dans ce cadre emblématique du Conseil de l'Europe. Et les Strasbourgeois sont fiers de rappeler que dès la fin du xv^e siècle leur ville vit paraître le premier traité de chirurgie écrit par Hieronymus Brunschwig, qu'au xvi^e siècle, ville libre, Strasbourg jouissait dans toute l'Europe d'une aura exceptionnelle, marquée par le développement de l'imprimerie qui allait bouleverser les conditions de la diffusion scientifique et littéraire, par la fondation en 1566 de son Académie, et j'en passe.... Aussi, s'avère-t-il tout à fait normal que Strasbourg devienne, maintenant, le parangon de toutes les énergies dédiées à la construction médicale de l'Europe.

En abritant des institutions scientifiques internationales, comme, entre autres, la Pharmacopée européenne, dont Madame le Docteur Agnès Artiges nous présentera dans un instant les activités, et la fondation européenne de la science, Strasbourg ressemble un peu à une ville gigogne où le local, le régional et l'europpéen s'emboîtent sans se fondre. Forte de son rayonnement institutionnel, de sa situation géographique qui lui permet d'être un acteur regardant très au-delà des frontières, et fidèle à ses engagements, Strasbourg a aussi contribué à la création de « Biovally » technopôle chargée de promouvoir le développement des biotechnologies dans la région du

* Professeur Louis F. HOLLENDER, président honoraire de l'Académie nationale de médecine (France)

Rhin supérieur, une synergie renforcée par la mise en place récente du pôle de compétitivité « Innovations thérapeutiques », dont le Professeur Jacques Marescaux nous a donné un aperçu ce matin.

La construction de l'Europe de la Santé est une histoire qui ne fait que commencer. Je suis persuadé que vous tous ici présents, êtes très désireux d'y apporter votre contribution, en la faisant bénéficier de vos larges compétences, et de la multiplicité de vos talents.

L'Académie nationale de médecine de France est-elle le temple de la sagesse ? Pourquoi ne pas le croire ? A coup sûr, elle est celui de l'ouverture, de la compréhension, et de l'indulgence réciproques. Le caractère stable, inchangé et immuable des activités, qui la caractérise, ainsi que le fait d'être toujours à l'écoute du futur, sont autant de gages de valeur. Et elle vous est très reconnaissante, Mesdames et Messieurs, Chers Collègues, de lui avoir fait l'honneur et l'amitié de se joindre à elle, en répondant avec enthousiasme à son invitation. Cette journée marquera de son sceau, j'en suis persuadé, même si elle ne constitue qu'un premier pas, pour ensuite, conjuguer ensemble nos efforts, dans le renforcement des grands idéaux qui nous animent.

Peut-on légiférer sur les droits des malades ?

Denys PELLERIN *

RÉSUMÉ

*Après la **Déclaration Universelle des Droits de l'Homme** formulée à Nuremberg, en 1948 toute une série de déclarations et de textes nationaux et internationaux ont suivi, au fil des années, conduisant à reconnaître au malade des droits particuliers, notamment son droit à l'information et la nécessité de son consentement aux soins proposés, en application directe de la reconnaissance de l'autonomie de la personne et de sa dignité. Le rappel des dates de promulgations des diverses lois sur les droits des malades dans les pays de la CEE témoigne du fait que ce mouvement n'est réellement engagé dans l'Europe que depuis deux décennies. En France un grand nombre de textes législatifs ont été promulgués constituant un arsenal législatif de plus en plus complexe. Il est le reflet de l'attitude consumériste du patient devenu usager, progressivement substituée à la tradition humaniste qui avait été, notamment, celle de la médecine française. La relation soigné-soignant s'en trouve profondément modifiée. L'usager consommateur de soins devient de plus en plus exigeant vis-à-vis des prestataires de soins dont il exige de plus en plus de technicité et d'efficacité. Certaines de ces exigences sont d'autant plus exprimées qu'elles figurent dans les textes de loi comme des droits mais d'autant plus difficiles voire impossibles à satisfaire que les moyens financiers correspondants ne sont pas ou très insuffisamment accordés par la société elle-même. En même temps qu'il se comporte en consommateur de technologies, l'usager exprime ses exigences sécuritaires voire indemnitaires en cas de résultat insuffisant ou d'événement indésirable. Ces attitudes relèvent souvent de la confusion entre droit à la sécurité et droit à la santé comme entre droit aux soins et droit à la santé, mais aussi de la confusion entre « droit de ... » ce qui signifie faire « ce que la loi n'interdit pas » et « droit à ... » qui recouvre des revendications à l'obtention de biens matériels ou immatériels. En matière de besoins individuels de santé, on ne peut demander à la loi de tout prévoir et d'apporter la solution à tous les besoins individuels formulés comme des droits. Les droits des malades ne se résument pas à l'expression de la légitime prise en compte des besoins matériels nouveaux créés par leur maladie, dans un concept « marchand », et du « chacun pour soi ». A ces droits devrait faire écho le devoir de solidarité des citoyens, c'est-à-dire de la société toute entière évidemment faite en majorité de bien portants qui n'en sont pas moins tous des malades potentiels. Par contre la loi peut être utile et devenir nécessaire pour adapter la législation générale aux situations nouvelles, conséquence des profondes évolutions de la médecine sur la société. Des exemples en sont donnés (loi sur le handicap, loi relative à la fin de vie). Légiférer sur la relation soigné-soignant est difficile et inutile. Cette relation n'est pas du domaine commercial, et ses modalités ne peuvent être fixées de manière réglementaire. Elle relève de l'humanisme, or l'humanisme si profondément inscrit dans notre culture ne se décrète pas, pas plus que la loi ne peut le déclarer obsolète.*

* Professeur Denys PELLERIN, président de l'Académie nationale de médecine (France)

Il y a maintenant plus d'un demi-siècle, les horreurs de la deuxième guerre mondiale ont fait prendre conscience au monde que la dignité inhérente à la personne humaine pouvait être bafouée. L'Assemblée générale des Nations Unies avait à **Nuremberg**, le 10 septembre 1948 proclamé la *Déclaration universelle des droits de l'homme*, qui reconnaît la valeur de la personne humaine. On peut y lire en son article 25 /I : ***toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien être et ceux de sa famille, notamment pour (...) les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires. Elle a droit à la sécurité en cas de maladie, d'invalidité, de veuvage et de vieillesse.***

Au fil des années, toute une série de déclarations et textes nationaux et internationaux ont suivi, conduisant à reconnaître au malade des droits particuliers, notamment son ***droit à l'information et la nécessité de consentement aux soins proposés, en application directe de la reconnaissance de l'autonomie de la personne et de sa dignité.***

LES TEXTES INTERNATIONAUX

Ils sont paradoxalement relativement récents et, pour la plupart d'entre eux, font écho à la déclaration de la 34^e assemblée de l'Association médicale mondiale, réunie à Lisbonne en 1981 plus de trente ans après Nuremberg... On y trouve formulés « *le droit de décision, le droit à l'information nécessaire pour prendre ses décisions clairement* » et encore « *le malade doit pouvoir comprendre l'objet d'un examen ou d'un traitement, les effets de leurs résultats et les conséquences d'un refus de traitement (art.3a-b)* ».

Les mêmes recommandations furent amendées à Bali en 1995 : « *le patient a le droit de refuser de participer à la recherche ou à l'enseignement de la médecine* » puis révisées à Santiago du Chili en octobre 2005.

Plus encore, elles sont clairement formulées dans la « *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine* » du **Conseil de l'Europe adopté à Oviedo le 4 avril 1997.**

Les deux articles essentiels sont l'article 5 qui indique qu'***une intervention dans le domaine de la santé ne peut être effectuée qu'après que la personne concernée y a donné son consentement libre et éclairé*** et l'article 10-2 relatif au droit à l'information qui stipule : ***toute personne a le droit de connaître toute information recueillie sur sa santé.*** Cet article ajoute toutefois : ***cependant la volonté d'une personne de ne pas être informée doit être respectée.*** Il s'y ajoutera ***un droit à l'indemnisation des accidents médicaux.***

De l'humanisme au consumérisme

Ainsi, progressivement, une attitude **consumentiste** du patient devenu **usager** s'est substituée à la tradition **humaniste** qui avait été, notamment, celle de la médecine française [1]. Les philosophes diront que l'on est passé d'une **éthique médicale téléologique**, qui met en au premier plan le principe de bienfaisance, à une **éthique déontologique** qui met au premier plan le respect des personnes tenues pour sujets moraux autonomes.

Certains ont voulu y voir une évolution dans le droit-fil du mouvement européen des lumières (Koch) même si elle nous semble venue surtout par l'influence nord-américaine.

Pour d'autres elle serait à la médecine européenne ce qu'est à la vie politique européenne l'apprentissage de la démocratie. Sans doute faut-il voir là pourquoi plusieurs nations européennes n'ont que récemment légiféré sur la question et pourquoi la convention d'Oviedo n'a encore été ratifiée que par un nombre restreint de parlements européens.

Les pays européens légifèrent en ce sens

Sous des formes diverses les pays membres de la CEE ont inscrits cette modification profonde soit dans des textes de loi soit par des textes de droit jurisprudentiel. Ils figurent dans le tableau 1.

TABLEAU n° 1. — Législation ou réglementation en Europe (hors France)

1992, Finlande, loi n° 785/1992 dite « *act on the status and rights of patients* » (17-0892)

1993, Danemark, loi « *l'accès aux informations médicales* ». sera remplacée en 1998 par une loi sur « *le statut juridique du patient* »

1995, Pays-bas, loi « *d'accord en matière de traitement médical* » affirme « *l'existence d'un contrat entre les patients et les prestataires des soins de santé* » prévoit « *un accès large du patient à son dossier médical* »

1997, Grèce, Islande, loi n° 74/1997, du 01-07-97

1998, Grande-Bretagne, loi sur « *les données personnelles* ».

Norvège, loi n° 63 du 27-07-1998, entrée en vigueur le 1^{er}-01 2001.

Allemagne, (Droit jurisprudentiel), « *prestataires de soins et patients sont liés par un contrat de service dont l'existence fonde la plupart des droits des patients* »

Italie, tribunal des droits des malades : 450 sections locales.

Belgique, (Droit jurisprudentiel : *contrat tacite entre les patients et les prestataires de soins de santé*. Août 2002, loi « *relative aux droits du patient* ».

En France, pays des droits de l'homme... et des lois ! La réflexion est longtemps restée confinée dans des cercles philosophiques, sociologiques juridiques où politiques en dehors de la préoccupation du monde médical et du plus grand nombre des malades. Cependant les principes fondamentaux figuraient **dés la Constitution de 1946** (avant Nuremberg !) et furent repris dans la **Constitution de 1951**.

En **1988** une loi introduisait la notion de consentement éclairé pour la « *protection des personnes qui se prêtent à la recherche biologique et médicale* » (**Loi Huriet-Sérusclat**, n° 88-1138 du 20.12.88). **Les lois dites de Bioéthiques** (n° 94-643 et 94-644,) les premiers votées en Europe sous ce vocable en **juillet 1994** formulaient clairement le *respect du corps humain, sa non patrimonialité*. Il n'y était pas question de « *droits des malades* ». Mais une nouvelle version du **Code de déontologie médicale** qui en intégrait la substance fut promulguée dès **1995**. Elle comporte un chapitre III intitulé : **Devoirs envers les patients**.

- Il stipule en son **article 35** : *le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne, ou qu'il conseille, une information loyale, claire et approfondie sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose...*
- Et en son **article 36** : *le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas...*
- **L'article 45** traite du dossier médical établi pour chaque malade, « *fiche d'observation qui lui est personnelle, confidentielle et conservée sous la responsabilité du médecin* »

Une « *Charte du patient hospitalisé* » traitant de « *l'information du patient et de ses proches et du principe général du consentement préalable* » fut publiée la même année. Le texte devant en être remis à chaque patient hospitalisé.

C'est surtout autour du **droit d'accès au dossier médical** que se focalisa d'abord la discussion.

En **1996** un rapport de Claude Evin, ancien Ministre de la Santé, devant le Conseil Economique et Social, sur les droits de la personne malade, éclairait bien le nouveau courant de pensée : « *le fondement philosophique de l'obligation d'informer est le droit de chacun à être traité dans le système de soins en Citoyen et en adulte responsable ... Il s'identifie insensiblement aux droits du consommateur vis-à-vis des fournisseurs de soins et prestataires de services de santé* » [2].

ORAGE SUR LA RELATION MÉDECIN- MALADE

Le coup d'envoi de ce qui fut dans notre pays une véritable révolution dans les relations traditionnelles soignés soignants vint d'un arrêt de la première chambre civile de la Cour de Cassation en date du 25 février 1997. Statuant sur une recherche en responsabilité dans une affaire concernant une complication survenue au cours d'une ablation de polype du colon par colonoscopie. Cet arrêt Hédreul, dont le

Président Sargos fût le rapporteur [3], fait référence à l'ensemble des pratiques professionnelles de tous les débiteurs contractuels ou légaux dans une formule générale. Il précise que cette « *assimilation de l'acte médical, résultat d'un assentiment aux soins proposés, au contrat passé avec n'importe quel fournisseur ou prestataire de service, s'inscrit bien dans l'évolution de la relation patient —médecin ramenée à celle d'un consommateur avec son fournisseur* ».

Saisi d'une demande d'avis du Gouvernement sur le consentement éclairé des personnes qui se prêtent à des actes de soins et de recherches, le **Comité Consultatif National d'Éthique**, dans son rapport N° 58 de juin 1998 y voit le passage d'une « *ambiance de paternalisme, où il était entendu que le médecin décide plus ou moins unilatéralement de ce que doit être le bien du patient, et l'impose, à une ambiance plus contractuelle, où le médecin tient compte de ce que le patient considère comme son bien, et négocie avec lui les modalités de son intervention* ».

Par sa décision du 5-01-2000, le **Conseil d'État** a choisi d'aligner sa position sur celle de la Cour de Cassation, soumettant ainsi les médecins hospitaliers aux mêmes obligations.

Dès lors, on ne saurait s'en étonner, s'amplifia le glissement vers ce qu'il est convenu d'appeler la *judiciarisation* de la médecine. La conséquence logique et immédiate en fût une modification de la relation traditionnelle médecin-malade.

La relation de confiance, l'assentiment du malade au traitement proposé par le médecin qui détient le savoir et prend sa décision au mieux de l'intérêt de son patient est perturbée. *Une méfiance réciproque s'installe, celle du patient qui en vient à soupçonner le caché, celle du médecin tenté de voir en son patient un plaignant potentiel*. On sait à quels excès cette attitude a conduit la pratique médicale aux USA. Il faut aussi se souvenir que la société française avait été profondément marquée par l'affaire du sang contaminée (1985) dont elle n'était pas encore vraiment remise. Ses peurs bientôt réveillées par « *la vache folle* », exprimait de plus en plus fermement une *exigence sécuritaire* allant jusqu'à la formulation du « *principe de précaution* » mais aussi désormais d'une *exigence indemnitaire*.

LA LOI KOUCHNER DU 4-04-2002

C'est dans ces conditions qu'à l'initiative du Ministre de la Santé Bernard Kouchner le parlement français vota la **loi 2002-203, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé** » (le titre initial était « et à la démocratie sanitaire », ce que certains non sans humour, ni sans raison, avaient traduit par « et de démagogie sanitaire »)

Son originalité qui ne manquait pas de courage, il convient de le remarquer, fut d'ajouter au projet de loi initial un titre IV intitulé « *réparation des conséquences des risques sanitaires* » qui précise « *la procédure de règlement amiable en cas d'accidents médicaux, d'affections iatrogènes ou d'infections nosocomiales* ». Elle apporte

une solution longtemps attendue **à l'indemnisation de l'aléa médical** (les « événements indésirables »).

S'il apparaît clairement que la définition de telles procédures est bien du domaine de la loi, on peut s'interroger sur l'utilité qu'il y avait à y introduire une somme considérable de dispositions dont il n'est pas déraisonnable de penser qu'elles pouvaient ne pas relever de la loi. A la lecture de ce texte législatif, l'Académie nationale de médecine observait [4, 5] qu'y figurent comme **droits des malades** un grand nombre de règles telles que le devoir du médecin d'informer le malade, et l'exigence de son consentement aux soins proposés qui figuraient de longue date dans les textes réglementaires comme étant les **devoirs des médecins**.

Notre code de déontologie médicale, prévoyait en effet déjà en son article 37 « *en toutes circonstances le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade* » mais aussi plus généralement en son article 32 « *dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science*.

QUE VAUT UNE LOI SANS FINANCEMENT CORRESPONDANT ?

L'usager consommateur de soins devient d'autant plus exigeant vis-à-vis des prestataires de soins que ces exigences figurent dans les textes de loi *comme des droits*. Mais elles sont d'autant plus difficiles, voire impossibles, à satisfaire que les décisions nécessaires à leur mise en œuvre, notamment les moyens financiers correspondants ne sont pas prises ou toujours différées ou très insuffisamment accordés *par la société elle-même* qui, par ses représentants au Parlement, fixe dans une loi de finance le budget de l'assurance maladie et de la protection sociale. En voici deux exemples démonstratifs.

La loi DMOS n° 95-116 du 4-2-95 art.31, dite Loi Neuwirth, prévoit : « *les établissements de santé mettent en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent* ». La Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 est intitulée « *loi visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs* ». Sept ans après le vote de cette loi, les moyens financiers correspondants ne sont pas votés par le Parlement. Le médecin ne peut que déplorer la difficulté qu'il rencontre à faire ce qui, en ce domaine, est « *son devoir envers les patients* » bien précisé dans l'article 38 du code de déontologie médicale qui stipule « *le médecin doit accompagner le mourant jusqu'à ses derniers moments, assurer par des soins et mesures appropriées la qualité d'une vie qui prend fin, sauvegarder la dignité du malade et réconforter son entourage* ».

Cette évidence n'avait pas échappé à notre ancien ministre de la Santé, Claude Evin, je lis dans son rapport déjà cité [2] : « *Affirmer des droits, c'est bien, les faire vivre c'est mieux.... Il faudra certes que nous adoptions rapidement un texte de loi pour réaffirmer les droits des personnes malades. Au-delà de l'affirmation législative, je suis convaincu*

que cette reconnaissance des droits des malades passera essentiellement par des changements de comportement et de culture, pour lesquels la loi ne saurait être suffisante ».

LA RELATION SOIGNANT-SOIGNÉ NE S'IMPOSE PAS PAR LA LOI

Il faut reconnaître que dans notre pays, l'accumulation de textes législatifs successifs portant sur les droits des malades n'a pas conduit à une situation totalement satisfaisante. Les « changements de comportement et de culture » espérés se font attendre ou, à tout le moins ne vont pas dans le sens qui conviendrait. Une récente communication de l'Académie nationale de médecine fait état de **l'augmentation considérable des plaintes de malades** enregistrées par « *les commissions régionales de conciliation et d'indemnisation* » (CRCI) créées par la loi de 2002 sur les droits des malades. Cette détérioration observée dans la relation duale de confiance entre le malade et le médecin, prouve bien que la relation soignant-soigné ne se décrète pas par des textes législatifs !

Cette revendication à l'égard du médecin est rarement exprimée **dans la médecine de proximité**, celle du médecin praticien mais est de plus en plus fréquemment exprimée dans le cadre *de la médecine hospitalière*.

MÉDECINE DE PROXIMITÉ, UNE RELATION DUALE ENCORE CONFIANTE.

Cette médecine qui fut si longtemps celle du « médecin de famille », qualifié désormais de *généraliste* ou *de médecin traitant*, représente encore, il faut le rappeler plus des trois-quarts des actes médicaux. Pourtant, dans notre société de consommation cette médecine est dévalorisée, mon petit médecin de quartier ! Dès lors que sa pratique relève avant tout de la relation humaine obsolète, privée de l'aura de la technique et de la modernité ? Cette médecine au quotidien, faite d'écoute et de dialogue, n'exige pas moins de compétence, de bon sens clinique et de don de soi. Elle n'est pas, elle non plus, exempte de risque et d'erreurs. Erreur de diagnostic, toujours possible, bien évidemment, mais dont il ne peut être tenu pour coupable s'il est de bonne foi. Plus souvent retard au diagnostic dans des situations difficiles ou inhabituelles. Prescriptions inadaptées de médicaments qui peuvent être cause d'accident iatrogène. Mais aussi surconsommation avec prescriptions abusives de médicaments, d'exams complémentaires inutiles, ou d'arrêts de travail. En fait, erreur ou faute rarement relevée. Parce que survenue encore heureusement dans le cadre d'une relation duale, humaine, dont la confiance n'est pas exempte, qui comporte compréhension mutuelle et tolérance, voire *indulgence, parfois jusqu'à l'excès*. Cependant l'inscription dans la loi de la possibilité pour le patient en incapacité d'exprimer sa volonté, de faire appel à **une personne de confiance** de son

choix, n'évoque pas même la possibilité que le médecin traitant puisse se voir confier cette mission. *Méfiance ?*

MÉDECINE HOSPITALIÈRE, COLLECTIVE, TECHNICITÉ ET RESPONSABILITÉ DILUÉE

Les revendications le plus souvent *d'inspiration indemnitaire* s'expriment essentiellement **dans le cadre de la médecine hospitalière**. Elle ne représente cependant qu'à peine 25 % des actes médicaux. Mais cette médecine met, aujourd'hui au service du malade, les possibilités fantastiques des progrès scientifiques et techniques.

On avait dit « *d'Hippocrate au Scanner !* ». On en est aujourd'hui bien au-delà !

Mais en contrepartie de sa modernité, Cette médecine *technique et scientifique est nécessairement collective, dépersonnalisée*. En dépit des intentions vertueuses du texte de loi qui fixe les modalités du consentement, il n'est pas rare que le médecin auquel le malade a donné son consentement au traitement proposé soit celui qu'il verra le moins, le plus rarement, durant son séjour au cours duquel il passe de visage en visage, de main en main, jusqu'alors inconnues et souvent encore anonymes. Mais aussi devenu consommateur d'une médecine qui ne se contente plus de diagnostiquer, (encore que les progrès de l'imagerie et de la biologie en accroissent chaque année les possibilités, donc le succès et les exigences), mais est attendue comme une médecine curatrice, qui traite, répare, corrige, remplace, qui séduit et enivre dans le tourbillon de la modernité, de la surinformation médiatique, mais aussi qui illusionne, jusqu'à créer l'illusion de sa totale fiabilité, du *succès certain et du risque zéro* !

DROIT À LA SÉCURITÉ OU DROIT À LA SANTÉ ? DROIT AUX SOINS OU DROIT À LA SANTÉ ?

En même temps qu'il se comporte en consommateur de technologies, l'utilisateur exprime ses *exigences sécuritaires* voire indemnitaires en cas de résultat insuffisant ou d'événement indésirable. Ces attitudes relèvent souvent de la confusion entre *droit à la sécurité* et *droit à la santé* comme entre *droit aux soins* et *droit à la santé*, mais aussi de la confusion entre « *droit de ...* » ce qui signifie faire « ce que la loi n'interdit pas » et « *droit à ...* » qui recouvre des revendications à l'obtention de biens matériels ou immatériels.

Des faits récents touchant à la **médicalisation de la reproduction** qui, à l'évidence, n'est pas une maladie ! **Des exigences formulées autour de la naissance** ont nettement fait apparaître, en France, les dangers de cette confusion. Le risque de dérive existe, entretenu voire créé par une surabondance de textes qui surajoutent les uns aux autres des *droits de la personne* sans jamais y associer ou même seulement y faire référence, les *devoirs de l'individu* tant en tant **que personne autonome** qu'en tant que **citoyen**.

LA COMPLÉMENTARITÉ DES DROITS ET DES DEVOIRS

Concernant la santé, l'homme n'a-t-il que des « droits à... » n'a-t-il pas aussi les « devoirs de ... » à commencer par exercer sa propre responsabilité vis-à-vis de sa propre santé par des attitudes de prévention mais aussi responsabilité vis-à-vis des autres qui doit se traduire par l'entraide et la solidarité ? Cette nécessaire *complémentarité des droits et des devoirs*, ne devrait-elle pas être le fondement d'une *nouvelle culture de notre médecine européenne* ? Il n'est peut-être pas inutile de rappeler les termes de la *Déclaration sur la promotion des droits des patients en Europe*, qui concluait la consultation européenne sur les droits des patients réunie sous l'égide du Bureau régional de l'OM pour l'Europe à *Amsterdam en mars 1994*.

Cette déclaration prend en compte tant le point de vue des dispensateurs de soins que celui des patients. Elle donne du patient la définition suivante « *personne, malade ou non, ayant recours aux services de santé* », ce qui inclut donc ce que l'on peut appeler les bien portants de la société, c'est-à-dire la société toute entière évidemment faite de malades potentiels. On inclut donc sous ce vocable les « *usagers* » de plus en plus souvent regroupés en associations « *de consommateurs* », qu'il convient de distinguer des « *associations de malades* » regroupés en fonction de leur maladie et qui sont les partenaires irremplaçables des médecins dans la prise en charge de leur maladie chronique.

« les patients ont des devoirs tant envers eux-mêmes, pour les soins qu'ils peuvent se prodiguer qu'envers les dispensateurs de soins, et ceux-ci ont la même protection de leurs droits que toute autre personne ... »

« La formulation des droits des patients favorisera chez les individus une prise de conscience de leurs responsabilités, qu'ils demandent, reçoivent, ou prodiguent des soins, ce qui instituera dans les relations patients/soignants un climat de confiance et de respect mutuel ».

Déclaration sur la promotion des droits des patients en Europe, Amsterdam mars 1994

On ne saurait mieux dire ! Observons que la Suède est l'un des pays européens qui n'a pas jugé nécessaire de légiférer sur les « droits des malades ». Ils bénéficient en effet du « *consensus social* » auquel nos voisins nordiques sont si profondément attachés.

Confiance et respect mutuel ! Comment pourraient-ils être du domaine de la loi ?

*
* *

On ne peut demander à la loi de tout prévoir et d'apporter la solution à tous les besoins individuels formulés comme des droits en matière de besoins individuels de

santé. Non seulement la loi, par définition, ne peut être que générale mais aussi elle ne sert à rien si la société ne se donne pas les moyens de l'appliquer.

Les *droits des malades* ne se résument pas à l'expression de la légitime prise en compte des besoins matériels nouveaux créés par leur maladie, dans un concept « marchand », et du « *chacun pour soi* ».

A ces droits devrait faire écho le *devoir de solidarité des citoyens*, c'est-à-dire de la société toute entière évidemment faite en majorité de bien portants qui n'en sont pas moins tous des malades potentiels.

Par contre **la loi peut être utile et devenir nécessaire** pour adapter la législation générale aux situations nouvelles, conséquence des profondes évolutions de la médecine sur la société. J'en citerai quelques exemples :

- **La loi sur le handicap** (loi n° 2005-102 du 11 février 2005) Elle vise particulièrement le droit au travail des personnes handicapées, et l'accessibilité des édifices publics aux personnes en fauteuil. Mais aujourd'hui, le handicap est aussi celui des personnes âgées dont les besoins — formulés comme des droits — appellent d'autres dispositions, qui relèvent plus du bon sens de chacun que de la loi.
- **La loi relative à la fin de vie** (loi n° 2005-370 du 22 avril 2005) aborde très justement les situations nouvelles de la « fin de vie » résultant des progrès et possibilités offertes par les techniques de réanimation, mais aussi celles qui résultent de certaines situations extrêmes en rapport avec le grand âge. Pour la première fois, à ma connaissance, cette nécessaire prise en compte des **droits et des devoirs des soignés et des soignants** y apparaissent clairement dans la brièveté et la précision de seulement quatre articles. Deux concernent le patient, deux concernent le médecin et pour chacun d'eux, un article traite des droits, l'autre des devoirs. Cependant, persistent quelques interrogations sur les difficultés d'application de la loi aux *arrêts de vie* dans certaines situations très individuelles et spécifiques de grande invalidité chronique en dehors de celles du grand âge.
- **Un projet**, récemment évoqué par le Président de la République, vise à modifier la législation en matière de **prêts bancaires ou d'assurances**, pour tenir compte de la situation nouvelles de nombreux malades guéris ou en très longue rémission de cancer ou d'affection à VIH qui s'en trouvaient jusqu'alors définitivement écartés en raison de leur maladie, aujourd'hui par eux heureusement surmontée.

CONCLUSION

Légiférer sur la relation malade-médecin est difficile et inutile [6]. La relation soigné-soignant comme la relation malade-bien portant n'est pas affaire de loi. On ne saurait réduire dans quelques articles de loi la singularité de chaque personne et plus encore de chaque personne malade. La médecine n'est pas un produit de consommation. La relation soigné soignant n'est pas du domaine commercial, et ses modalités ne peuvent être fixées de manière réglementaire.

Au-delà de ses droits, ce qu'attend la personne malade, ce n'est pas l'intervention d'un prestataire de service pour une fourniture ou une réparation standard. Quand

bien même il lui reviendrait, de par la loi, ayant été dûment informé, de consentir au soin proposé ou de le refuser, quand bien même il aurait l'assurance que le médecin ayant aujourd'hui renoncé à toute attitude « bienveillante et paternaliste » lui offre désormais « un partenariat ». Il **n'en attend pas moins une relation humaine** [7].

La relation malade-médecin est une *question d'éthique*. Or l'éthique ne peut être normative. Cette relation relève de *l'humanisme*. Or l'humanisme si profondément inscrit dans notre culture *ne se décrète pas, pas plus que la loi ne peut le déclarer obsolète*.

REMERCIEMENTS

A Jacques HUREAU pour sa contribution à la documentation

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PELLERIN D. — Médecine du XXI^e siècle : consumérisme ou humanisme ? *Bull. Académ. sciences et lettres Montpellier*, 2000, 31, 180-190.
- [2] EVIN Cl. — Les droits de la personne malade. Rapport 196/6-12-06-96 C.E.S-Paris FRA
- [3] SARGOS P. — CC. 1^o civ. arrêt du 25 février 1997 *Gazette du Palais*, 27-29 avril 1997, p. 22-7.
- [4] PELLERIN D. — Étude du projet de loi dit de modernisation du système de santé (Rapport au nom de la Commission XV), *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, n° 7, 1345-1354.
- [5] PELLERIN D. — Sur la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (Rapport au non de la Commission XV), *Bull. Acad. Méd.*, 2003, 187, n° 5, 997-1000.
- [6] MANTZ J.M. — L'importance de la communication dans la relation soignant-soigné (Rapport au nom de la Commission XV, et d'un groupe de travail), Académie nationale de médecine (séance du 20-06-06) à paraître dans *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, 190, n° 9.
- [7] PELLERIN D. — À propos du rapport Cordier : éthique et professions de santé. Médecine et Humanisme (Rapport au nom de la Commission XV), *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2004, 188, n° 3, 539-546.

État actuel de la médecine expérimentale : le cas particulier (?) de la psychiatrie.

Edward BULLMORE *

L'état actuel de la médecine expérimentale n'est pas propice à la découverte de nouveaux médicaments. Les chiffres des cinq dernières années, fournis par quinze grands laboratoires le prouvent : il subsiste une disproportion croissante entre dépenses investies en recherche et ventes enregistrées de médicaments.

Si quelques possibilités pour la médecine expérimentale peuvent exister en psychiatrie, force est de reconnaître que les évaluations et les mesures biologiques probantes font défaut. Les syndromes cibles, telles la dépression ou les psychoses, sur lesquelles agissent les molécules, sont mal validés. Sans oublier que les modèles paracliniques restent peu prédictifs, et que les phases deux et trois ne sont pas toujours concluantes. Il s'impose donc de recourir à des études expérimentales innovantes, sur des malades bien caractérisés.

Les traitements de la mélancolie ont été longtemps inefficaces, parfois inhumains. La découverte des inhibiteurs de la monoamine oxydase et des tricycliques, entre les années 1950 et 1980, a suggéré que la dépression pourrait être due à une déficience en monoamines.

Les dépressions constituent une lourde charge économique pour tous les pays. Elles sont la quatrième cause de maladie dans le monde et il est prévu qu'en 2020, elles arriveront au deuxième rang. Près de 50 % des déprimés ne réagissent pas aux antidépresseurs actuellement disponibles, sans oublier qu'ils sont souvent suivis d'un certain nombre d'effets indésirables. De ce fait, un antidépresseur qui agirait rapidement et plus sûrement, chez un grand nombre de patients, pourrait devenir le médicament le plus vendu au monde. Or, les défis à relever pour le développement d'un nouvel antidépresseur s'avèrent complexes, car la dépression est hétérogène et multifactorielle et les marqueurs de la dépression sont cliniques et non biologiques. Enfin, les essais cliniques versus placebo, ne concernent que des patients déprimés et ne constituent peut-être pas la solution idéale.

Les antidépresseurs existants agissent en modifiant les fonctions d'un large réseau d'interconnexions cérébrales, particulièrement au niveau des systèmes sérotoniner-

* Professeur Edward BULLMORE M.B. Ph. D., Chef de l'Unité de recherche de médecine relationnelle et de génétique G.S.K., Professeur de Psychiatrie à l'Université de Cambridge (Grande Bretagne).

giques. La partie ventrale du cortex cingulaire antérieur joue un rôle affirmé dans les processus émotionnels normaux et anormaux.

L'IRM fonctionnelle est susceptible de constituer un marqueur de la sévérité des syndromes dépressifs. Les déprimés ont tendance à accorder davantage d'attention aux faciès tristes, et à surestimer le degré de tristesse qu'ils représentent. Cette propension en faveur des émotions négatives est associée à une plus grande activation du cortex cingulaire. La dépression a des répercussions sur le lobe temporal médian et sur le corps strié, comme en témoigne la comparaison des sujets déprimés avec des sujets sains. Or, les traitements antidépresseurs entraînent des modifications au niveau de ces régions anatomiques.

L'IRM fonctionnelle peut donc devenir un marqueur biologique de la réponse placebo. Plusieurs régions cérébrales déterminant la dépression et la réponse aux antidépresseurs sont ainsi concernées dans les réponses aux placebos, aux antidépresseurs et aux analgésiques.

Les résultats de l'IRM sont également susceptibles de constituer un facteur prédictif de réponse aux antidépresseurs. Si l'on divise un échantillon de déprimés en deux groupes, selon que le volume du cortex singulaire antérieur s'avère ou plus grand ou plus petit que la moyenne, les deux groupes ainsi définis, vont montrer des degrés d'amélioration significativement différents, après huit semaines de traitement par fluoxétine. Sur les scores de l'échelle de dépression de Hamilton (16,3 versus 10,4), les sujets ayant un cortex singulaire antérieur volumineux, s'améliorent significativement davantage, que les sujets ne possédant qu'un petit cortex.

Comment l'IRM peut-elle agir sur le développement des médicaments antidépresseurs ? Les marqueurs IRM de sévérité, se révèlent plus sensibles aux changements symptomatiques. Mais se pose alors la question de savoir si le coût de l'IRM est abordable ? Les marqueurs de l'IRM sont structuraux ou fonctionnels et ils pourraient être utiles dans la prédiction de la réponse au traitement et/ou au placebo dans des échantillons biologiquement bien définis et différenciés. Certains de ces échantillons biologiquement sélectionnés devraient permettre de potentialiser la détection du pouvoir antidépresseur des molécules, par exemple chez les sujets ayant un volume cingulaire antérieur important.

A partir des bio-marqueurs et des données de l'imagerie, la firme GSK tente de développer des stratégies anti-dépressives. Ainsi, des échantillons sélectionnés, particulièrement sensibles, pourraient être utilisés pour détecter les effets des antidépresseurs et permettre de réduire la durée et le coût des études, tout en favorisant l'apparition plus rapide d'une réponse aux antidépresseurs. Ces données sont susceptibles d'entraîner des conséquences positives sur le développement des antidépresseurs en phase II. Ils devraient aussi permettre d'orienter des choix pour l'amélioration des modèles animaux en pré-clinique, tout en favorisant simultanément l'évolution des autres phases du développement.

CONCLUSION

La dépression est un vaste domaine qui va en s'amplifiant et qui crée des besoins cliniques majeurs. Il s'avère de ce fait urgent et, c'est un réel défi, de développer de nouveaux médicaments. Il est possible d'utiliser les images cérébrales en IRM, pour apprécier l'effet des antidépresseurs sur les fonctions cérébrales et aussi, pour prévenir la réponse aux médicaments ou au placebo. GSK poursuit un plan stratégique pour valider ces échantillons biologiquement différenciés et pour améliorer le rapport efficacité/coût dans les phases II des essais cliniques. Le succès d'une approche biologique pour le développement clinique précoce des antidépresseurs est susceptible de connaître d'importantes implications, tant en amont qu'en aval.

La transplantation hépatique à donneur vivant à l'Hôpital 12 de Octubre, Madrid (Espagne)

Enrique MORENO-GONZALEZ *

La première transplantation hépatique humaine a été réalisée en 1963 par le Docteur Thomas Starzl à Denver, Colorado (USA). Il fut suivi par Sir Roy Calne à l'Université de Cambridge (UK). Puis, Thomas Starzl réalisa plusieurs autres transplantations hépatiques, avant d'obtenir, en 1967, une survie d'un an post transplantation. A l'heure actuelle, la transplantation hépatique est exécutée dans toute une série de centres de nombreux pays et la survie à un an, après transplantation, s'est régulièrement améliorée, pour atteindre 85 à 90 %. La disponibilité en greffons hépatiques reste cependant très inférieure au nombre de receveurs potentiels. En effet, le nombre de patients inscrits sur liste d'attente pour transplantation hépatique augmente régulièrement dans tous les pays, y compris l'Espagne qui, actuellement, détient le nombre le plus important de transplantations hépatiques réalisées en Europe, immédiatement suivie par la France.

Par la suite, le succès de la transplantation hépatique et la pénurie de greffons ont conduit au développement de la transplantation hépatique à donneur vivant. La première transplantation à donneur vivant réalisée chez un enfant à partir d'un lobe hépatique gauche prélevé sur un adulte fut effectuée avec succès, en 1986, par le Docteur Silvano Raia à l'Université de Sao Paulo (Brésil). Dans le but de pallier le manque de greffons hépatiques, la transplantation hépatique à donneur vivant entre adultes a été initiée dans notre Service au début des années 1990, puis elle s'est progressivement développée. Son principal avantage consiste à pouvoir greffer un patient sans lui imposer son inscription sur une longue liste d'attente.

L'analyse des résultats de la transplantation à donneur vivant chez l'adulte a montré que le foie gauche, en raison de sa taille souvent insuffisante, ne constituait pas le meilleur greffon pour assurer le succès d'une transplantation entre adultes. Et en 1994, fut réalisée la première transplantation à donneur vivant avec comme greffon un foie droit, ne laissant au donneur que le foie gauche. Depuis, ce procédé s'est largement développé.

La première transplantation à donneur vivant entre adultes utilisant un foie gauche fut pratiquée à l'Hôpital Universitaire du 12 de Octubre de Madrid en 1995. Il

* Professeur Enrique MORENO-GONZALEZ, Membre de la Royal National Academy of Medicine (Spain) Servicio de cirugía general, Aparato digestivo y trasplante de órganos abdominales. Madrid.

s'agissait d'un greffon hépatique gauche prélevé chez un donneur et transplanté sur sa sœur.

A l'heure actuelle, le recours à un greffon droit est devenu, dans notre Institution, la méthode habituelle de transplantation à donneur vivant, entre adultes. D'avril 1995 à octobre 2004, vingt-huit transplantations à donneur vivant, ont ainsi été réalisées. Vingt-deux fois il s'agissait d'une transplantation entre adultes : l'ensemble les donneurs sont en vie, après un suivi moyen de 25,6 mois ; tous présentent des fonctions hépatiques normales et ont repris une vie active normale. La survie actuelle des receveurs, est de quarante-quatre mois et 77,3 % des greffons sont fonctionnels. Les principales complications que nous avons enregistrées sont représentées par une thrombose de l'artère hépatique (n=2) et un « small-for-size syndrome » (n=2).

En ce qui concerne les six transplantations à donneur vivant, d'adulte à un enfant, tous les receveurs sont vivants et la survie actuelle à douze et trente-six mois est de 100 %, après un suivi moyen de vingt mois.

Lors de la réalisation de cette technique — illustrée par toute une série de schémas opératoires et de nombreuses prises photographiques — l'ensemble des gestes opératoires requiert une très grande minutie et beaucoup de prudence, afin d'éviter morbidité et mortalité, tant chez le donneur que chez le receveur.

En conclusion, la transplantation hépatique par donneur vivant permet d'augmenter le nombre de greffes hépatiques et de réduire sensiblement la mortalité des candidats en liste d'attente.

Les maladies infectieuses. De l'importance d'une activité coordonnée à l'échelle européenne

Volker ter MEULEN *

RÉSUMÉ

Les maladies infectieuses représentent un problème de santé majeur, tant pour les pays développés, que pour les pays émergents. Envisagées à l'échelon mondial, les maladies infectieuses sont, en effet, à l'origine d'environ un tiers de tous les décès (46 % des causes de morts dans les pays en voie de développement). D'importants appels ont été lancés travers le monde dans le but d'améliorer les systèmes de santé publique, compte tenu des dangers croissants que présentent les maladies infectieuses, du fait d'un ensemble de microbes d'apparition récente ou résurgents, tels le SRAS, la tuberculose, le sida, la légionellose, le microbe Ebola, l'encéphalite du Nil, les infections nosocomiales opportunistes, les nouvelles variétés de grippe. Ces facteurs sont également associés à des problèmes de sécurité microbiologiques des aliments et au rôle joué par le développement des voyages internationaux, par la croissance du commerce mondial de l'agriculture, tous éléments qui s'intègrent dans les mailles du bioterrorisme. Les maladies infectieuses animales (aux conséquences vitales) tels la grippe aviaire, le virus du singe, les maladies dues aux aliments, transmissibles ou non à l'homme, les maladies végétales, posent, elles aussi, des problèmes, et représentent autant de cibles potentielles pour le bioterrorisme. Et, même si nous disposons d'antibiotiques et de vaccins, les défis persistent dans la lutte contre les micro-organismes, car l'on assiste à une augmentation des résistances antibactériennes et antivirales. Les stratégies vaccinales, quant à elles, peuvent échouer du fait de leur coût trop élevé pour les pays en voie de développement, voire de l'opposition rencontrée dans certains pays de l'Union Européenne, sans sous-estimer les variations antigéniques de certains micro-organismes, et de certains virus. L'Académie Allemande des Sciences Leopoldina, en collaboration avec le Comité Consultatif de l'Académie Européenne des Sciences, a précisé quelles devaient être les actions à entreprendre pour lutter contre les maladies infectieuses, et identifié les zones les plus exposées, autant de réalités auxquelles les responsables politiques de l'union Européenne devront faire face. Ces priorités seront exposées et discutées.

Le syndrome respiratoire aiguë sévère et la grippe aviaire, apparus ces dernières années, nous ont appris que la menace d'infections susceptibles de contaminer tant l'homme que l'animal, est loin d'avoir disparue. Et encore, il ne s'agit que de la partie immergée de l'iceberg. En effet, chaque année environ 30 % de l'ensemble des décès enregistrés de par le monde sont dus à des maladies infectieuses, dont la majeure

* Professeur Dr. Volker ter MEULEN, Président de la Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (République Fédérale d'Allemagne)

partie revient soit à des infections aiguës intestinales ou respiratoires, comme c'est le cas chez l'enfant, ou encore au sida, à la tuberculose, au paludisme, à la variole. Dans les pays industrialisés, les maladies infectieuses posent un problème majeur à cause notamment du développement de résistances aux antibiotiques et aux thérapeutiques anti-virales. Ainsi un grand nombre d'infections bactériennes ne répondent plus aux mesures thérapeutiques. Rappelons qu'à tout moment, apparaissent de nouveaux agents infectieux face auxquels aucun pays n'est à l'abri. Même s'il s'agit de foyers localisés, leurs conséquences se révèlent dramatiques du point de vue économique et leurs répercussions peuvent s'étendre à l'échelon mondial. Le syndrome respiratoire aigu sévère et la grippe aviaire l'ont démontré d'une manière impressionnante. Par ailleurs, les risques du bio-terrorisme, sujet d'actualité dans le contexte politique mondial, ne devraient pas être sous-évalués. A toutes ces menaces permanentes, des mesures actives et durables doivent être opposées.

État actuel de la recherche en infectiologie. Les bases scientifiques

La compréhension de la pathogénicité d'un agent infectieux exige une connaissance précise des interactions avec son hôte tant à l'échelle de la cellule que des organes. Des recherches dans ce domaine ont ainsi permis de mieux connaître les mécanismes d'action des toxines bactériennes (tétanos — botulisme — charbon — shigella) pénétrant la cellule et neutralisant ses fonctions vitales. Les facteurs responsables du parasitisme intracellulaire des bactéries et des levures, constituent également des déterminants importants de leur pathogénicité.

Les propriétés pathogènes du virus de la variole sont aussi liées à l'expression de gènes qui favorisent la transmission des particules virales des cellules infectées aux cellules voisines.

Les pouvoirs pathogènes de nombreux microorganismes sont déterminés par leur variabilité génétique. La plupart des facteurs responsables du pouvoir pathogène des bactéries sont associés à ce que l'on appelle des « îlots de pathogénicité ». En l'occurrence, il s'agit de gènes, facilement échangeables, qui codent pour des protéines participant à la virulence. Les « intégrons », responsables de la résistance aux antibiotiques font partie de ce pool génétique éminemment flexible.

La variabilité génétique est particulièrement dangereuse lorsque les agents appartiennent à ce que l'on appelle un « réservoir animal ». Ainsi, les épidémies de grippe qui se développent quand les virus grippaux ou des gènes de ces mêmes virus, sont transférés des oiseaux aquatiques, leur hôte naturel, à l'homme en sont un exemple.

Les agents responsables d'une maladie, ne peuvent survivre qu'à condition de se multiplier massivement chez l'hôte infecté, ce qui les rend facilement transmissibles à d'autres sujets.

Mais, compte tenu des multiples mécanismes de défense de l'hôte, une telle transmission ne s'avère pas simple, car au stade initial de l'infection intervient le système

immunitaire inné qui joue un rôle important. On se rend de plus en plus compte que les agents pathogènes développent de véritables stratégies pour échapper aux défenses de l'organisme. Ceci a pu être mis en évidence pour de nombreux virus, tels le papillomavirus, les virus de l'herpès, de la variole, de la grippe, les paramyxovirus, mais aussi pour des bactéries comme les Shigellas et les Francisellas.

Dans la lutte contre les maladies infectieuses, nous sommes redevables aux recherches de biologie moléculaire de tout un ensemble de techniques nouvelles et révolutionnaires. Grâce à l'aide de la réaction polymérase en chaîne (PCR), et l'exemple du syndrome respiratoire aigu sévère l'a démontré, de nouveaux pathogènes ont pu être rapidement identifiés. La technique des ARN interférants (RNAi) est une approche prometteuse pour la compréhension des fonctions des gènes à la fois de l'agent pathogène et de l'hôte, et aussi pour faciliter les développements de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ce que l'on appelle la technique des « Micro-array » permet de reconnaître dans toute leur complexité, les systèmes d'induction et de répression des gènes de l'agent et de l'hôte responsables d'une maladie. Elle permettra de mieux connaître l'ensemble des mécanismes pathogènes et de développer ainsi de nouvelles techniques de diagnostics.

Nouveaux vaccins — nouvelles perspectives

De nouvelles perspectives se dessinent également dans le développement des vaccins. La vaccination contre les papillomavirus type 16 et 18, responsables du cancer du col de l'utérus, sera très bientôt disponible. Des approches pleines d'espoir reposent sur l'utilisation de bactéries et de virus dont les gènes auront été techniquement modifiés, ainsi que sur des « ADN nus » simples. De même que l'on attache beaucoup d'importance à la stimulation spécifique du système immunitaire innée.

En principe, il est actuellement possible de produire des vaccins contre la majorité des maladies infectieuses. Si ce n'est le cas que pour un nombre limité d'affections, c'est parce que la préparation et le développement de tels vaccins s'avèrent peu attractifs pour l'industrie. Une situation d'autant plus regrettable que la vaccination contre la variole, et peut-être bientôt contre la poliomyélite a prouvé d'une manière patente leur efficacité. Certes, l'éradication d'un agent pathogène pose de nouveaux problèmes quant à la poursuite de mesures de vaccination et de surveillance. Une population non vaccinée peut, en effet, être particulièrement menacée par la réapparition d'un agent pathogène considéré comme éliminé. Ainsi, en cas de reprise de la variole, 75 % de la population risquent d'être atteints. Raison pour laquelle il s'impose de toujours garder en réserve vaccins et plans d'urgence.

RECOMMANDATIONS

Nous voudrions formuler quelques propositions concernant les mesures à prendre pour renforcer la surveillance, l'infrastructure, la recherche, ainsi que l'enseignement et la formation continue dans le domaine des maladies infectieuses. Ces recommandations reposent sur les connaissances acquises par notre groupe de travail qui les a présentées et discutées. Elles constituent l'élément de base des suggestions émises par le Conseil Scientifique des Académies Européennes.

Surveillance des infections

Afin d'améliorer la surveillance des infections, il s'impose de :

- créer des centres de référence nationaux et des laboratoires certifiés, ainsi que des structures similaires dans le domaine des épizooties, pour répertorier et contrôler l'ensemble du spectre des agents infectieux à la fois chez l'homme et chez l'animal,
- élargir les recherches aux agents qui jusqu'à présent n'étaient que très rarement associés à des maladies,
- développer des mesures diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, pour les agents pathogènes dans le but de leur éradication,
- créer des réseaux de surveillance tant en médecine humaine que vétérinaire,
- créer des réseaux de surveillance à l'échelon national et international,
- développer et introduire de nouvelles techniques (PCR, Micro-arrays) diagnostiques des maladies infectieuses.

Infrastructure

Il convient aussi de renforcer les infrastructures dans le domaine des infections en :

- réalisant rapidement un plan d'alerte pour les infections dangereuses importées et pour les attaques bioterroristes, et en créant des centres cliniques pour des traitements intensifs respectant les conditions d'isolement ainsi que des laboratoires de haute sécurité pour le diagnostic des agents pathogènes,
- installant des laboratoires BSL-3,
- obtenant un changement d'attitude de l'industrie et en incitant à la préparation de vaccins et de médicaments anti-infectieux,
- accroissant les capacités de production de vaccins et d'anti-infectieux pour faire face aux pandémies, spécialement en cas de gripes,
- créant sur le plan local et régional, des centres spécialisés en « infectiologie », en associant microbiologie, parasitologie, virologie, mycologie, hygiène, immunologie, recherche anti-cancéreuse, biologie cellulaire, épidémiologie et infectiologie clinique.

Recherche

La recherche dans le domaine des micro-organismes humains et vétérinaires (bactéries, parasites, champignons) qui posent des problèmes de santé publique, en raison de leur potentiel pathogénique élevé ou de leur résistance aux antibiotiques, doit être développée.

Ceci concerne les affections suivantes :

- les infections nosocomiales provoquées par les bactéries, plus spécialement par les staphylocoques, les entérocoques, le *pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* et les champignons (plus particulièrement *Candida* et *Aspergillus*),
- les pneumonies et autres affections respiratoires provoquées avant tout par *Mycobacterium tuberculosis*, pneumocoques, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*,
- les méningites provoquées surtout par méningocoques, pneumocoques, *haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* et *Listeria monocytogenes*,
- les infections intestinales et les contaminations des aliments par salmonelles, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et *Yersinia enterocolitica*, entamoebes,
- les pathologies secondaires telles par exemple cancers et maladies autoimmunes, qui peuvent être déclenchées chez l'hôte infecté par des microorganismes comme *Helicobacter pylori* et *Chlamydiae*,
- les maladies tropicales (paludisme, maladie du sommeil, leishmaniose) provoquées par des parasites monocellulaires.

Concernant la recherche de virus et de prions humains ou animaux, qui posent des problèmes particuliers de santé, il faudrait s'intéresser aux :

- hépatites provoquées par les virus A-B-C-D-E,
- Sida provoqué par le VIH, et les maladies opportunistes,
- infections dues aux transfusions et aux transplantations provoquées par les virus de l'hépatite B et C ou le cytomégalovirus humain,
- pneumonies et autres maladies respiratoires provoquées par les virus de la grippe ou le virus respiratoire syncytial,
- tumeurs dues aux papillomavirus, herpèsvirus, virus des hépatites, rétrovirus,
- maladies nouvelles ou transmises périodiquement de l'animal à l'homme et provoquées par les virus de la grippe, le coronavirus, les virus responsables des fièvres hémorragiques,
- encéphalopathies provoquées par des prions.

Les sujets suivants devraient être plus particulièrement étudiés dans le contexte de l'analyse de la biologie des micro-organismes pathogènes et des mécanismes de défense de l'hôte contre ces agents pathogènes :

- l'écologie et la composition des micro-organismes pathogènes,
- le métabolisme des micro-organismes pathogènes et des cellules infectées,
- l'évolution de la virulence microbienne et de la résistance aux antibiotiques,
- la plasticité du génome et le rôle des pool de gènes dans la virulence,
- la diversité antigénique des agents pathogènes,
- la sensibilité génétique des hôtes face aux agents pathogènes.

La recherche devrait aussi s'impliquer davantage dans l'étude des interactions entre les agents pathogènes et leur hôte sensible, en se penchant plus particulièrement sur :

- la pathogénie *in vivo* des infections avec l'apport de modèles animaux appropriés, des méthodes d'imagerie et les techniques de RNAi,
- les mécanismes qui facilitent le passage des barrières épithéliales et endothéliales (hémo-méningée, épithélium intestinal et pulmonaire, placenta). Les analyses devraient se focaliser sur les récepteurs et autres molécules de surface des cellules sensibles et sur les structures correspondantes de la surface microbienne, ainsi que sur les voies de communication de cellule à cellule,
- les phénomènes métaboliques conduisant à la compartimentalisation des micro-organismes chez l'hôte,
- l'explication des mécanismes déterminant le tropisme, l'adaptation à l'hôte et le franchissement des barrières d'espèces,
- les mécanismes de l'abolition des défenses immunitaires de l'hôte par l'agent pathogène,
- l'étude du rapport entre commensalisme et infections nosocomiales,
- les pathologies secondaires, telles maladies cancéreuses et autoimmunes déclenchées par l'agent pathogène.

Afin de pouvoir conduire ces différentes investigations, il faut mettre au point de nouvelles techniques et favoriser :

- le développement de nouvelles technologies dans le but d'identifier les cibles thérapeutiques et vaccinales,
- la recherche de nouvelles stratégies diagnostiques,
- l'établissement de métagénomiques reproductibles de communautés microbiennes comme par exemple la flore intestinale,
- le développement de nouvelles techniques de criblage *in vivo* pour l'identification des cibles des gènes impliqués dans l'infection,
- la poursuite du développement de la bioluminescence ainsi que d'autres techniques d'imagerie permettant de suivre *in vivo* l'évolution des infections,
- la poursuite du développement des techniques nécessaires à l'étude des infections, tels les transcriptomes, protéomes, métabolomes et interactomes,
- le développement de nouveaux modèles animaux grâce aux techniques transgéniques,

- la mise en place de banques généalogiques et tissulaires,
- la poursuite de techniques et de méthodes bioinformatiques.

Enseignement et formation continue.

Nous ne pourrions faire face avec succès aux risques des maladies infectieuses qu'en formant davantage de spécialistes dans ce domaine. Cette formation devrait débiter dès les études de médecine. Il s'impose aussi de former davantage de chercheurs et de post-doctorants, afin d'être à même de répondre aux besoins de médecins dans les domaines du diagnostic, du traitement, et de la prévention des maladies infectieuses.

Afin d'arriver à réaliser ces objectifs, il faut :

- un enseignement plus poussé des médecins praticiens et les inciter à l'infectiologie ainsi qu'à la médecine tropicale,
- créer des enseignements complémentaires pour former les étudiants en médecine à la recherche en infectiologie,
- développer l'internationalisation des programmes post-gradués et des écoles doctorales pour les biologistes,
- mettre en place un programme de formation pour les épidémiologistes,
- développer l'infectiologie clinique et inciter les jeunes à faire de la recherche, par des programmes d'enseignement et de perfectionnement.

De l'intérêt d'une vaccination thérapeutique chez des patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral

Arsene BURNY *, Nathan CLUMECK **, Philippe HERMANS ** and Robert C. GALLO ***

RÉSUMÉ

Des anticorps capables de neutraliser la protéine Tat et induits par vaccination à l'aide d'un toxoïde, prolongent l'interruption des traitements antirétroviraux chez des patients infectés récemment ou de manière chronique par VIH-1. Les effets pathogènes, in vitro, de la protéine Tat, l'association épidémiologique des anticorps anti-Tat, avec la non-progression de la maladie, et des expériences menées chez le singe macaque ont conduit à l'hypothèse selon laquelle l'induction, par vaccination, d'anticorps neutralisant Tat aurait un impact bénéfique sur la progression de la maladie. Pour contrôler cette hypothèse, nous avons mené pendant deux ans chez trente et un patients, une expérience d'interruption du traitement anti-rétroviral. Avant l'interruption du traitement anti-rétroviral, les patients avaient été répartis en deux groupes statistiquement comparables, un groupe contrôle et un groupe traité par un vaccin ant-Tat toxoïde. Que ce soit dans la population entière (n=31) ou dans le sous-groupe de patients chroniquement infectés (n=19) des titres anti-Tat élevés étaient associés à la non-reprise de la médication anti-virale et à l'inhibition de toute activité Tat extra-cellulaire. Au contraire, il n'y avait aucune activité anti-Tat dans les séries des patients qui devaient reprendre la médication anti-rétrovirale. Ces résultats, statistiquement significatifs, argumentent en faveur d'un rôle important de Tat extracellulaire dans la pathogenèse du sida et suggèrent de viser Tat dans les traitements anti-sida.

SUMMARY

Tat is a transactivator protein coded by the genome of HIV-1. Besides its transactivating activity, Tat is also exported outside the infected cell and acts as an immunosuppressive agent inducing apoptosis of non-infected activated T-cells and release of α -interferon and TNF α by dendritic cells. The latter properties suggest that Tat is a potential target for an AIDS vaccine. Hereafter we present the data of a two years analytical antiretroviral treatment interruption study carried out in patients who had completed a Phase II/2 double blind placebo controlled vaccine trial using a non toxic and immunogenic Tat derivative called Tat Toxoid. Six of twelve patients who received Tat toxoid adjuvanted in DcChol

* Président de l'Académie Royale de Médecine de Belgique.

** Division of Infectious Diseases, CHU Saint-Pierre, Brussels, Belgium.

*** Institute of Human Virology, University of Maryland Biotechnology Center, Baltimore, Maryland.

mounted a strong neutralizing antibody reaction to Tat. All the six vaccine responders remained medication-free at least two years. By contrast the majority of non-reponders who received the vaccine or the placebo preparation resumed HAART during the two years follow-up study. Such results seem to justify a large scale vaccination trial in the near future.

INTRODUCTION

La protéine Tat du VIH-1, catalyseur des réactions transcriptionnelles des cellules infectées, est excrétée par ces dernières dans leur microenvironnement [1]. Ainsi au sein des foyers infectés des tissus lymphoïdes, la protéine Tat, dans sa configuration extracellulaire, peut agir comme une véritable toxine virale sur les cellules non infectées du système immunitaire qu'elle paralyse en induisant l'apoptose des lymphocytes T activés [2] et la surproduction d'IFN α et de TNF α par les cellules présentant l'Ag [3].

L'effet toxique du Tat permet de comprendre les observations d'ordre épidémiologique montrant que chez les sujets infectés dont la maladie ne progresse pas (Long Term Non Progressors) les taux d'Ac anti-Tat sériques sont élevés et inversement corrélés à l'antigénémie p24 (protéine virale majeure du VIH-1) [4].

Pour combattre les effets pathogènes du Tat sur le système immunitaire des sujets infectés, des essais de vaccination anti-Tat ont été effectués chez le macaque, utilisant un dérivé biologiquement non toxique mais immunogène de la protéine Tat, le Tat Toxoïde [5]. Les singes, immunisés par le Tat toxoïde, ont produit des taux élevés d'Ac spécifiques, neutralisant l'activité de la protéine Tat. Après challenge avec un virus hybride SHIV pathogène (virus simien porteur de la protéine Tat du VIH), les macaques immunisés n'ont pas été protégés contre l'infection. Ils ont cependant montré une virémie significativement diminuée par rapport aux contrôles non immunisés [6].

Ces résultats expérimentaux nous ont conduit à tester le vaccin Tat Toxoïde chez l'homme. Après qu'un essai de phase I, montrant l'innocuité et l'immunogénicité de la préparation, ait été réalisé chez des sujets sains non infectés [7] et des patients infectés [8], un essai de phase I/II a été entrepris par Sanofi-Pasteur à l'hôpital Saint Pierre de Bruxelles (Pr Clumeck), conformément au protocole résumé dans la figure 1.

Étude d'interruption de traitement antirétroviral (EIT) après vaccination anti-Tat

Trente-deux patients volontaires, cliniquement asymptomatiques, tous stabilisés sous chimiothérapie HAART depuis plus de trois mois, ayant une charge virale indétectable (<50 copies d'ARN viral/ml) et un nombre de TCD4⁺ supérieur à 350 cellules /mm³, ont été répartis en trois groupes homogènes. Le premier groupe (n=12) a reçu le vaccin expérimental (Tat Toxoïde adjuvanté dans du DcChol), le deuxième groupe (n=8) une préparation placebo (adjuvant DcChol) et le troisième

Etude d'Interruption Thérapeutique

Schéma de l'Etude

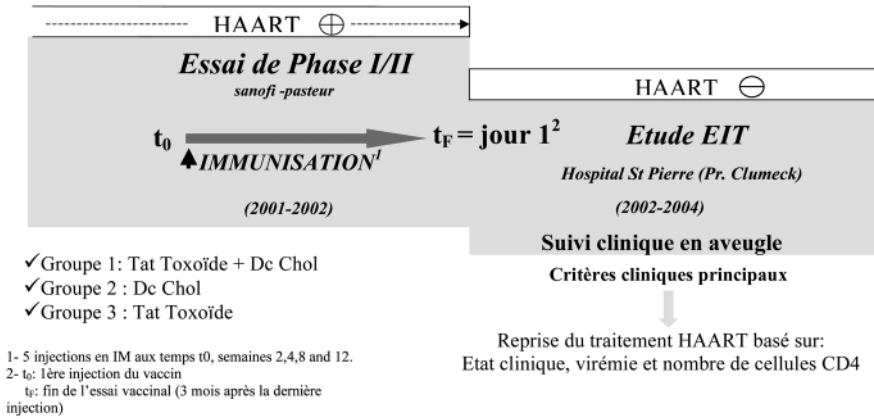


FIG. 1.

groupe contrôle (n=12) l'immunogène sans adjuvant. Comme l'indique la figure 1, au terme de l'essai vaccinal, une étude de deux ans d'interruption thérapeutique (EIT) a été entreprise chez ces patients. L'étude EIT a consisté à interrompre la chimiothérapie HAART chez les patients volontaires (n=31) tant que l'état clinique et les constantes biologiques (CD4 et virémie) le permettaient dans le cadre de la réglementation européenne.

RÉSULTATS

Réponse anticorps anti-Tat au terme de la vaccination

50 % (6/12) des patients ayant reçu le vaccin expérimental (Toxoïde + adjuvant DcChol) ont développé au terme de la vaccination une réponse Anticorps positive avec des titres sériques $> 10 \mu\text{g/ml}$ (le cut off correspondant à cinq fois le titre d'un pool de vingt-trois sérums collectés de patients cliniquement sains sous chimiothérapie). Il est intéressant de souligner que les anticorps de ces sujets répondeurs ont tous neutralisé l'activité transcriptionnelle du Tat, évaluée *in vitro* par le test d'expression de la betagalactosidase en utilisant la cellule Hela TZM-b1, portant, par transfection, le gène de la betagalactosidase sous le contrôle de la région LTR du HIV [9]. Aucun des sujets du groupe placebo ayant reçu l'adjuvant DcChol n'a développé de réponse Ac positive (titre sérique $> 10 \mu\text{g/ml}$) au cours de l'essai.

Dans le groupe contrôle chez qui le Toxoïde a été administré sans adjuvant, trois individus ont présenté après vaccination des titres d'Ac élevés, inhibant également

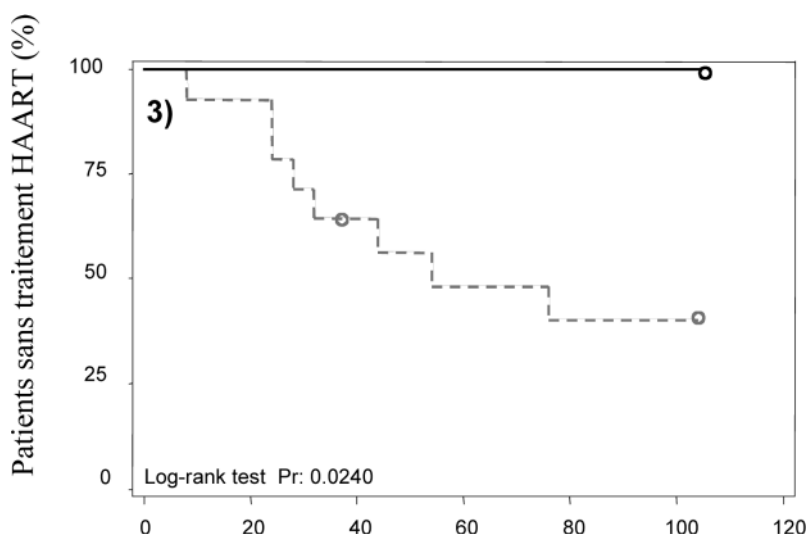


Fig. 2. — Corrélation entre la présence d'anticorps anti-Tat et la reprise du traitement HAART.

l'activité transcriptionnelle de la protéine Tat. Cette réponse s'est montrée cependant transitoire, la chute rapide des anticorps s'expliquant par l'absence de mémoire immunitaire associée à l'absence d'adjuvant du vaccin.

Suivi clinique des patients au cours de l'ETI

Comme le montre la figure 2, les six patients répondeurs ayant reçu le vaccin expérimental (Toxoïde adjuvanté) n'ont par repris de chimiothérapie au cours des deux ans de l'étude, contrairement à la majorité des sujets non répondeurs des groupes expérimental et placebo ayant reçu l'adjuvant DcChol (8/13). La différence entre patients répondeurs et non répondeurs s'est montrée significative (Fischer's exact : 0,036 % à vingt-quatre mois avec un Kaplan Meier Pr : 0,0240) (Figure 2). Concernant les trois répondeurs du groupe contrôle ayant reçu le Toxoïde sans adjuvant, alors qu'un sujet a été mis sous traitement à six mois, les deux autres ont repris la chimiothérapie tardivement au seizième mois.

CONCLUSION

Ces résultats préliminaires obtenus sur un petit nombre de patients, s'ils étaient validés par un essai à large échelle pourraient conduire à associer la vaccination anti-Tat aux traitements antirétroviraux de manière à alléger le poids de ces derniers. La chimiothérapie HAART, contraignante et coûteuse, si elle est aujourd'hui efficace, hiberne l'infection sans toute fois la stériliser et sa toxicité est source de

complications (lipodystrophie, résistance médicamenteuse et troubles hépatiques). L'interruption périodique et contrôlée de la chimiothérapie associée à une vaccination anti-Tat devrait permettre une meilleure tolérance de cette médication par les malades.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ENSOLI B. *et al.* — Release, uptake, and effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein on cell growth and viral transactivation. *J. Virol.*, 1993, 67, 277-287.
- [2] WESTENDORP M.O. *et al.* — Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-1 Tat and gp120. *Nature*, 1995, 375, 497-500.
- [3] ZAGURY J.F. *et al.* — Antibodies to the HIV-1 Tat protein correlated with nonprogression to AIDS : a rationale for the use of Tat toxoid as an HIV-1 vaccine. *J. Hum. Virol.*, 1998, 1, 282-292.
- [4] ZAGURY D. *et al.* — Interferon alpha and Tat involvement in the immunosuppression of uninfected Tcells and C-C chemokine decline in AIDS. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1998, 95, 3851-3856.
- [5] LE BUANEC H. and BIZZINI B. — Procedures for preparing biologically inactive, but immunogenic HIV-1 Tat protein (Tat toxoid) for human use. *Biomed. Pharmacother.*, 2000, 54, 41-44.
- [6] PAUZA C.D. *et al.* — Vaccination with tat toxoid attenuates disease in simian/HIV-challenged macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2000, 97, 3515-3519.
- [7] GRINGERI A. *et al.* — Tat Toxoid as a component of a preventive vaccine in seronegative subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1999, 20, 371-375.
- [8] GRINGERI A. *et al.* — Safety and immunogenicity of an HIV-1 Tat Toxoid in immunocompromised HIV-1 infected patients. *J. Hum. Virol.*, 1998, 1, 293-298.
- [9] DERDEYN C.A. *et al.* — Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by coreceptor specificity defined by the V3 loop og gp120. *J. Virol.*, 2000, 74, 8358-8367.

La pharmacopée européenne et la direction européenne de la qualité du médicament au Conseil de l'Europe

Agnès ARTIGES *

Si l'histoire de l'Europe de la Santé ne fait que commencer et que des pans entiers sont encore en gestation pour certaines activités, l'harmonisation européenne est devenue réalité et tend à s'étendre de plus en plus. C'est le cas du contrôle de la qualité du médicament.

Les médicaments

Le choix de médicaments offert au médecin ou au vétérinaire de nos jours est vaste. Toute une gamme de produits efficaces est à sa disposition pour prévenir, diagnostiquer et guérir les maladies les plus diverses. Une révolution s'est accomplie depuis un demi-siècle. Se souvient-on encore des jours où tant de maladies laissaient médecins ou vétérinaires impuissants ?

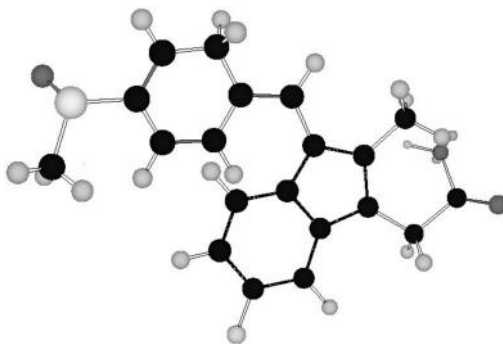
À notre époque, le médecin ou le vétérinaire qui prescriront ces médicaments attendent du pharmacien et de l'industrie pharmaceutique qu'ils fournissent un produit d'une qualité sûre et constante. C'est la « Pharmacopée », code de Santé publique, qui, à côté du dossier d'enregistrement, fonde la garantie de qualité du médicament.

Que sont tous ces médicaments qui nous sont délivrés par le pharmacien ?

... des principes actifs chimiques de synthèse

Les substances chimiques de synthèse forment la plupart des médicaments modernes. Ils sont constitués de molécules dans lesquelles les chimistes ont investi toute leur ingéniosité pour produire l'effet thérapeutique souhaité avec un minimum d'effets indésirables. Ils sont fournis pour la plupart par l'industrie chimique qui trouve dans la Pharmacopée une définition de la qualité exigée pour le médicament. La substance sera définie par sa teneur en principe actif et par des essais destinés à déceler d'éventuelles impuretés.

* Directeur de la Commission Européenne de Pharmacopée (Strasbourg).



... des produits d'origine naturelle

Malgré la prédominance des substances de synthèse, les produits d'origine naturelle, notamment ceux issus des plantes, forment toujours un ensemble essentiel dans la médecine d'aujourd'hui : certains sont utilisés pratiquement en l'état après dessiccation ou concentration (drogues végétales, extraits, teintures, huiles essentielles, etc.), d'autres constituent la matière première à partir de laquelle sont isolées des molécules très actives telles que la digoxine, dérivée de la digitale, la morphine, dérivée du pavot, la quinine, dérivée du quinquina, etc. Dès ses débuts, la Pharmacopée européenne a consacré une partie de ses travaux aux drogues végétales et à leurs dérivés, et elle porte une attention toute particulière à la définition de leurs critères de qualité.

... des produits biologiques aux produits issus de biotechnologies

De nos jours, les produits biologiques sont également préparés à l'échelle industrielle et soumis à des critères de qualité comparables à ceux qui s'appliquent aux autres médicaments. Des produits aussi divers que les insulines extraites de tissus animaux ou issues de la biotechnologie, la somatropine, l'albumine, différentes immunoglobulines, de nombreuses hormones et diverses substances influant sur l'hémostase telles que les héparines ou les facteurs de coagulation du sang (VIII, IX, ...) font l'objet de monographies. D'importants travaux ont également été engagés sur les produits obtenus par les technologies dites de l'ADN recombinant, ou biotechnologies ; c'est ainsi qu'ont été publiées dès la 4^e Édition des monographies d'hormones (érythropoïétine, interféron alfa-2, interféron gamma-1b, somatropine), de dérivés du sang (altéplase) et de vaccins (vaccins de l'hépatite B).

... des vaccins à usage humain

Tous les vaccins utilisés dans les programmes de vaccination recommandés dans les différents États membres font l'objet de monographies dans la Pharmacopée européenne. Elles sont conçues comme un véritable schéma d'assurance qualité, utile

tant aux autorités d'enregistrement qu'aux industriels fabricants et aux autorités de contrôle (procédure de libération officielle des lots), et visent à assurer le même niveau de qualité pour tous les produits à travers l'Europe. Elles comprennent l'ensemble des contrôles à effectuer en cours de fabrication pour obtenir des vaccins efficaces et sûrs. Les vaccins bactériens (vaccins tétanique, diphtérique, coquelucheux, BCG, etc.) et les vaccins viraux (vaccins de la grippe, rougeoleux, des oreillons, rubéoleux, varicelleux, rabique, etc.) sont tous traités selon ce modèle.

... des vaccins à usage vétérinaire

Les vaccins vétérinaires font également l'objet de monographies dans la Pharmacopée européenne. L'échange de produits alimentaires d'origine animale à travers l'Europe, d'une part, et la mise en place de campagnes d'éradication des maladies animales dans un marché ouvert des animaux d'élevage, d'autre part, nécessitent une garantie de la qualité et une standardisation des vaccins vétérinaires tout comme les soins de plus en plus poussés apportés aux animaux de compagnie. Dès ses débuts, la Pharmacopée européenne a travaillé à établir des spécifications et normes de qualité appropriées. Une cinquantaine de monographies couvrant la plupart des maladies animales importantes (vaccin de la fièvre aphteuse des ruminants, rage, peste porcine, grippe porcine, fièvre charbonneuse, maladie de Carré du chien, etc.) témoignent de cette activité.

... des produits minéraux

Les produits minéraux étaient, comme les produits d'origine végétale, parmi les premiers utilisés en pharmacie ; ils occupent toujours une place importante de nos jours. Ces substances apparemment simples peuvent poser des problèmes de qualité en raison de leur origine (gisements naturels, produits de synthèse, etc.). Chaque substance est couverte par une monographie qui prend en compte ces divers facteurs pour garantir un produit de qualité uniforme.

... des produits radiopharmaceutiques

La Pharmacopée européenne définit des exigences de pureté et d'activité pour une large gamme de préparations radiopharmaceutiques à visée thérapeutique ou diagnostique. Ces préparations sont conçues pour délivrer dans l'organisme la dose radioactive minimale utile, ce qui rend singulièrement complexe le contrôle de leur qualité et requiert des méthodologies très spécifiques (pureté radiochimique, endotoxines, teneur en radioactivité, etc.), que décrivent les monographies.

... des excipients

Les excipients sont les grands méconnus de la pharmacie. Ces substances auxiliaires sont les véhicules qui assurent le transport du principe actif jusqu'à son lieu d'action dans l'organisme (humain ou animal). Qu'il s'agisse de l'eau qui sert à dissoudre un produit injectable, ou du lactose qui donne sa forme à un comprimé et en assure la

désagrégation et la dissolution, la qualité des excipients est aussi importante que celle des principes actifs. Ils peuvent même participer à la biodisponibilité du médicament. Leur nature est extrêmement variable (il y a les produits destinés à la préparation des comprimés et des gélules, les solvants pour les préparations liquides, les corps gras pour les suppositoires, la gélatine pour les capsules...), et la constance de leurs spécifications est de première importance dans la fabrication des médicaments. Tel est l'objectif assigné aux nombreuses monographies d'excipients de la Pharmacopée européenne.

... des réipients

Il n'est guère concevable d'optimiser la qualité du médicament destiné aux malades sans définir la qualité des réipients qui le contiennent. Ces derniers doivent être à la fois conçus pour assurer une bonne conservation du médicament (à l'abri de l'humidité et parfois de la lumière et de l'air), éviter toute interaction entre contenant et contenu, et garantir la stabilité des principes actifs. Les spécifications des réipients de verre ou de matière plastique, voire de leurs composants et systèmes de fermeture, sont établies dans la Pharmacopée européenne pour tous les types de contenants des médicaments (ampoules, flacons de verre, seringues, poches pour solutions injectables, etc.).

... aux formes pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques (comprimés, solutions injectables, suppositoires, gélules...) font l'objet elles aussi de monographies spécifiques, qui établissent pour chaque présentation des médicaments ou produits finis figure la définition standardisée européenne, les exigences obligatoires de qualité de la production, les essais à réaliser ou encore les exigences de conservation voir certaines mentions devant figurer sur l'étiquette.

Elles font également l'objet de standardisation de leur nomenclature afin de faciliter les échanges d'information entre les divers pays membres du Conseil de l'Europe, ces termes sont à ce jour disponibles dans vingt-sept langues européennes et regroupés dans une publication intitulée « Liste des termes normalisés ». Afin de prévenir la charlatanisation des noms de qualité sont définis pour les substances spécifiquement utilisées pour les préparations homéopathiques.

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament, créée en 1996, est une Direction du Conseil de l'Europe. Elle a en charge :

- le secrétariat technique de la Commission de la Pharmacopée européenne,
- la publication et la distribution de la Pharmacopée européenne,
- la préparation et la distribution des Substances Chimiques de Référence et des Préparations Biologiques de Référence,

- la certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne,
- le Réseau Européen des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments,
- Ses locaux sont spécialement aménagés pour ses différents types d'activités.

Qu'est ce que la « Pharmacopée européenne » et à quoi sert-elle ?

- C'est un code professionnel destiné à assurer la qualité des médicaments comportant
- des spécifications harmonisées pour des substances de différentes origines (commerce mondial),
- Des monographies transparentes détaillant le profil des impuretés acceptables et leurs limites,
- Des spécifications et des méthodes analytiques validées,
- Des substances de référence communes.

Ainsi, la Pharmacopée européenne est un outil de santé publique et une œuvre de standardisation apportant une référence et un modèle pour la qualité du médicament et de leurs composants. Elle permet aussi une compétition plus juste pour les industries sur la base de normes de santé commune. Ses activités sont basées sur une convention internationale établie sous l'égide du Conseil de l'Europe.

Trente-cinq pays européens sont membres (Autriche, Belgique, Bosnie et Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, la République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, ex-République de Macédoine, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Roumanie, Serbie et Montenegro, République Slovaque, Slovenie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Royaume-Uni et l'Union Européenne.

Elle compte également un nombre important d'observateurs, non-européens miroir de la globalisation du commerce mondial en la matière : Algérie, Australie, Brésil, Canada, Chine, Israël, Madagascar, Malaisie, Maroc, Sénégal, Syrie, Tunisie, Etats-Unis d'Amérique.

Les monographies de la Pharmacopée européenne : pourquoi ?

Elles constituent une norme publique basée sur une évaluation indépendante, une seule qualité connue qui s'impose à tous avec pour objectif la protection de la santé publique, une simplification de la constitution des dossiers d'autorisation de mise sur le marché pour les industries et par conséquence une simplification de l'évaluation par les autorités des demandes de mise sur le marché.

Comme indiqué plus haut, elles s'appliquent à tous les principes actifs et excipients, aux vaccins, préparations radiopharmaceutiques... d'intérêt général. Les critères de choix d'établissement de nouvelles monographies se déclinent en intérêt thérapeutique, nombre de patients traités, nombre de pays où le produit est approuvé, impératif de qualité.

Les substances et préparations de référence

Certaines monographies font appel à des substances ou préparations de référence. Celles-ci sont choisies en vue de l'usage qui en est prescrit dans les monographies de la Pharmacopée, à des fins d'identification ou de dosage. Elles couvrent les substances elles-mêmes ou les multiples impuretés qui peuvent leur être liées.

Plus d'une centaine de nouvelles substances chimiques et préparations biologiques de référence sont adoptées chaque année, portant à 1 761 le nombre actuel de substances disponibles pour les utilisateurs de la Pharmacopée européenne.

Les SCR (Substances Chimiques de Référence) et les PBR (Préparations Biologiques de Référence) sont distribuées dans le monde entier (cent un pays en 2005), dans des conditionnements et des délais assurant leur livraison en parfait état aux utilisateurs.

Ainsi que le prévoit la législation internationale, une fiche de sécurité est disponible pour chaque substance de référence. Les fiches de sécurité sont également téléchargeables à partir du site Internet et disponibles sur demande.

La standardisation biologique : une coopération exemplaire entre organisations internationales

Un contrat cadre de coopération a été signé en 1991 entre la Commission des Communautés européennes et le Conseil de l'Europe pour apporter un soutien logistique et scientifique aux activités de contrôle des médicaments biologiques, notamment vaccins et produits du sang. Il prévoit des programmes de recherche mis en œuvre sous l'égide d'un comité directeur dont le secrétariat est assuré par un des services de la DEQM. Le financement des projets à réaliser est assuré par un budget spécifique alimenté par les contributions des deux institutions contractantes. Les pays non membres de l'Union Européenne peuvent aussi contribuer au financement des programmes. La signature de ce contrat a apporté un nouvel élan aux activités dans le domaine biologique, en venant compléter les activités des groupes d'experts de la Commission Européenne de Pharmacopée.

Le Programme de standardisation biologique exerce ses activités dans les différents domaines de la standardisation biologique :

- évaluer, développer et améliorer la standardisation des méthodes d'essai concernant les produits biologiques,
- établir de nouveaux étalons de travail européens, adaptés aux nouvelles méthodes développées,
- valider des méthodes alternatives dans le cadre de l'application du concept des 3R (" Refine, Reduce, Replace ") pour remplacer l'emploi des animaux de laboratoire dans les essais de contrôle des médicaments biologiques notamment des vaccins à usage humain et vétérinaire,
- poursuivre l'harmonisation des méthodes d'essais concernant les produits biologiques en Europe, et si possible dans le monde, en collaboration avec l'OMS

(Organisation Mondiale de la Santé) ou la FDA (Food and Drug Administration (USA)).

Le programme de travail est discuté en tenant compte des demandes de l'EMA (Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments), de la Commission Européenne de Pharmacopée, de la Commission des Communautés Européennes, des associations de fabricants, et il est approuvé par le comité directeur du programme de standardisation biologique.

Depuis sa mise en place, plus de soixante-dix projets ont été menés à bien permettant à la fois une amélioration du contrôle de la qualité et une très importante diminution ou amélioration des conditions d'emploi des animaux de laboratoire.

La certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne

En juin 1994, la Commission Européenne de Pharmacopée instaurait une nouvelle procédure dite de certification de conformité à la Pharmacopée européenne en réponse à l'évolution des exigences des autorités d'enregistrement et au développement du commerce international notamment des matières premières destinées à être utilisées dans la fabrication des médicaments.

Cette procédure était le fruit d'importants travaux collaboratifs menés entre les autorités d'enregistrement de l'Union Européenne et des autres parties à la Convention de la Pharmacopée européenne afin de permettre aux producteurs d'une matière première à usage pharmaceutique d'apporter la preuve que la pureté de la substance est adéquatement contrôlée par la monographie de la Pharmacopée européenne, la nécessité de cette démonstration étant dorénavant exigée par la note explicative « Exigence relative aux principes actifs » publiés dans le volume 3, addendum 2 de la réglementation des médicaments de la Communauté Européenne.

Initialement mise en place pour répondre aux problèmes des impuretés de synthèse et des solvants résiduels qui pouvaient varier d'un fabricant à l'autre, la procédure a peu à peu été étendue à une très large catégorie de produits y compris les produits préparés par les méthodes de fermentation et plus récemment les produits ayant un risque de transmission de l'encéphalopathie bovine spongiforme (notamment nombreux excipients à base de gélatine (fabrication de gélules) ou de dérivés du suif tel stéarate de magnésium présent dans de nombreux comprimés).

Dorénavant, le certificat de conformité à la Pharmacopée européenne se présente de plus en plus comme un complément indissociable de la référence à la Pharmacopée européenne et comme un pont entre les exigences d'ordre public de la Pharmacopée européenne, les exigences de santé publique nécessitant la connaissance de détails des qualités et des méthodes de fabrication des matières premières et la protection de confidentialité des savoir-faire des fabricants.

A ce jour, plus de deux mille certificats ont été octroyés à plus de six-cents fabricants situés dans cinquante-six pays différents des cinq continents de notre planète.

Réseau européen des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments à usage humain et vétérinaire

La mise en place de la nouvelle réglementation des médicaments au sein de l'Union Européenne et l'attribution, depuis 1995, d'autorisations de mise sur le marché valables dans toute la communauté a entraîné une augmentation importante de la libre circulation des médicaments ce qui renforce la nécessité de reconsidérer les méthodes de supervision analytiques pratiquées jusque-là de façon individuelle par chaque autorité nationale, pour mettre en place une approche européenne coordonnée en matière de pharmacovigilance.

Si la création du réseau européen des OMCL a été favorisée par les besoins et la dynamique communautaire, sa conception s'est cependant organisée, à l'image de la Pharmacopée européenne, sur l'ouverture à une collaboration européenne et internationale la plus large possible.

Ainsi, le réseau est ouvert à l'ensemble des pays parties à la Convention de la Pharmacopée européenne ou observateurs auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée.

L'objectif du réseau est de favoriser la coordination des activités de contrôle en Europe et de préparer les futurs développements au moyen de standards communs harmonisés.

À ce jour, le réseau se compose donc des OMCL chargés du contrôle des médicaments à usage humain et vétérinaire et comporte deux niveaux :

- réseau étendu, comportant les pays signataires de la Convention européenne relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne et les pays observateurs : tous participent aux activités d'intérêt général du réseau, et l'ensemble des laboratoires officiels sont conviés aux réunions et invités à participer aux études collaboratives, dans tous les domaines d'intérêt général,
- réseau restreint comprenant les pays membres de l'Union Européenne et l'Espace Économique Européen : un certain nombre d'activités se développent dans le cadre plus limité de la réglementation des médicaments de l'Union Européenne, notamment celles en liaison avec la procédure communautaire centralisée de mise sur le marché des médicaments et la procédure de libération des lots des produits biologiques.

Cette approche permet un transfert de savoir-faire et l'accession progressive de tous à un niveau élevé d'assurance qualité, tout en garantissant le respect des contraintes de chacun.

Ouverture et dialogue avec les partenaires

À une époque de rapide évolution technologique et scientifique et de multiplication des échanges, la DEQM pratique une politique de grande ouverture et de dialogue avec ses partenaires.

Les autorités européennes : Commission Européenne, EMEA et ses groupes d'experts

La DEQM répond à leurs demandes d'études et de standardisation. De la même façon, des représentants de la Commission Européenne ou de l'EMA assistent à titre de participants ou d'observateurs aux sessions de la Commission européenne de Pharmacopée.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La DEQM participe en tant qu'observateur et conseiller scientifique aux réunions de certains des comités d'experts de l'OMS : spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, standardisation biologique, développement et mise en place d'un réseau des autorités réglementaires nationales (NRA) notamment dans le cadre de l'inspection de la qualité des matières premières et du réseau des laboratoire de contrôle des médicaments.

Les associations professionnelles

La DEQM organise régulièrement avec les associations des industries pharmaceutique, chimique et biologique des réunions thématiques sur des questions spécifiques et des réunions d'information pour identifier les nouveaux besoins qui se font jour.

Organisation de conférences et symposiums

Des conférences thématiques sur la qualité des médicaments, portant sur des sujets généraux ou plus spécifiques, sont aussi régulièrement organisées. Ces rencontres sont l'occasion de rencontres entre tous les professionnels impliqués dans la qualité des médicaments : industriels, fabricants, laboratoires de contrôle, autorités d'enregistrement. Elles sont importantes car elles permettent d'être à l'écoute des besoins des utilisateurs et d'anticiper les évolutions à mettre place pour adapter la Pharmacopée européenne aux nouveaux besoins.

Sessions de formation

La DEQM organise régulièrement des sessions de formation destinées aux utilisateurs de la Pharmacopée européenne. Elle assure également des formations dans le cadre de visites officielles organisées à la demande d'autorités nationales ou d'associations professionnelles de l'industrie pharmaceutique, pour mieux faire connaître la Pharmacopée et la procédure de certification.

Par ailleurs, la DEQM est souvent invitée à intervenir dans des cycles de formation organisés par des facultés européennes à l'intention des étudiants en pharmacie.

Compte rendu du Mardi européen de l'Académie nationale de médecine au Conseil de l'Europe à Strasbourg le Mardi 16 Mai 2006

Michel ARSAC *

L'Académie vient d'inaugurer le déplacement hors Paris d'une séance hebdomadaire. À l'initiative de notre ancien Président Louis Hollender et de la conférence des Présidents, cette manifestation de décentralisation marque l'importance que notre Compagnie attribue aux membres non-résidents. Notre Président en exercice, Denys Pellerin, a accepté de faire siéger l'Académie à Strasbourg, pour cette séance. Est-il besoin de souligner la valeur symbolique et le poids affectif d'un tel choix. ?

Selon le voyage organisé par Martine Besmier, vingt-six membres de l'Académie se sont donc groupés à sept heures trente à Orly pour un vol de soixante minutes qui nous a déposés à Strasbourg-Entzheim à dix heures où les confrères venus en avion de Clermont-Ferrand, Lyon et Marseille, nous ont rejoints. Accueillis par notre hôte, Louis Hollender, un car nous a conduits à l'I.R.C.A.D. Cet Institut est situé dans l'enceinte des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, en face du nouvel Hôpital Civil en construction, réalisation due au dynamisme, à l'initiative et à l'activité de Jacques Marescaux, membre correspondant de notre Compagnie. Les locaux groupent sur 8 000 m² un Institut de Recherche contre les cancers de l'appareil digestif (IRCAD) et un Institut Européen de téléchirurgie (EITS). Au cours d'une brillante présentation de films commentés, nous avons pu admirer la construction en trois dimensions d'une « réalité virtuelle » par le traitement informatique des images obtenues par le Scanner ou l'I.R.M. Les logiciels adaptés fournissent sans effraction une représentation des structures anatomiques qui peuvent être examinées à loisir sous les incidences les plus favorables. Cette présentation n'est pas inédite pour beaucoup d'entre nous, mais la qualité de l'iconographie, la vision en relief des organes profonds, de leur structure, de leurs vaisseaux et canaux suscitent une admiration toujours renouvelée des perspectives diagnostic et interventionnelles que ces images laissent entrevoir. Elles donnent la certitude d'un progrès considérable.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Le partenariat avec France-Télécom a permis, grâce à l'utilisation du haut débit ADSL sur Internet d'engager un programme nommé « Argonaute 3D ». Il donne la possibilité de diffuser et d'échanger en 3D en temps réel, informations, explorations, et actes chirurgicaux en visio-conférences. Cette voie, déjà explorée depuis plusieurs années par Jacques Marescaux, peut avec le haut débit devenir plus proche.

L'institut consacre en outre une part importante de son activité à la formation des chirurgiens aux techniques mini-invasives de vidéo-assistance, de télé-manipulation proche de la robotique. Des cours sont organisés, des stages de formation théorique et pratique ont lieu qui attirent de nombreux chirurgiens européens.

L'IRCAD/EITS est un Institut qui a acquis en quelques années un rayonnement mondial. Jacques Marescaux a accompli là une œuvre remarquable.

Les membres de l'Académie étaient ensuite invités par Madame le Sénateur Maire de Strasbourg, Madame Fabienne Keller, et par Monsieur Robert Grossmann, Président de la communauté urbaine, à se restaurer par un déjeuner-buffet à la Mairie. Parce qu'elle devait participer à la réunion statutaire des maires membres du Parlement Européen, nous avons été privés de sa présence.

A l'accueil du Professeur Paul-Robert Hertzog, Professeur de Droit de l'Université Robert Schuman notre Secrétaire perpétuel, Jacques-Louis Binet, a répondu en évoquant le passé culturel de cette grande cité, si souvent et si diversement illustrée. Il a rappelé la mémoire du grand-père de notre ancien Président, René Küss, qui était maire de Strasbourg l'année tragique de 1870 : une rue de Strasbourg honore son souvenir. Il a aussi attiré l'attention sur la présence parmi nous de notre doyen d'âge, le Professeur Emile Aron. Avant d'effectuer une partie de sa carrière à la Faculté de Tours, dont il a été doyen, il a été chef de clinique à Strasbourg. Qu'il veuille bien accepter notre respectueuse affection. Madame Keller, Sénateur-maire, a eu la délicate pensée de faire remettre en son nom à chacun d'entre nous un grand livre sur Strasbourg, commenté par thèmes, richement illustré et, précieux détail, dédié par elle-même pour chaque membre présent.

De la mairie le car nous a transportés au Conseil de l'Europe. Ce bâtiment, d'une architecture moderne, esthétique, spacieuse et fonctionnelle abrite de nombreuses salles de réunion ; un amphithéâtre a réuni les membres de l'Académie, le groupe du matin augmenté de nombreux confrères de l'Académie, venus directement, ainsi que de nombreux confrères et personnalités de Strasbourg et des environs, venus participer à la séance de travail. Après une brève allocution d'ouverture de Monsieur Mateo Sorinas, Secrétaire général de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, et un mot d'accueil de notre ancien Président Louis Hollender, nous avons entendu notre Président Pellerin s'interroger sur les droits des malades et les écueils de tentatives de législation, le représentant de la British Academy of Medical Sciences, M. Bullmore, sur l'état actuel de la médecine expérimentale en psychiatrie, le Professeur Volker ter Meulen, Président de la Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, sur l'importance d'une coopération européenne vis-à-vis des maladies infectieuses, le Président de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, le

Professeur Burny au sujet de la vaccination contre le Sida, puis la question des donneurs vivants pour les greffes de foie par le Professeur Moreno Gonzalez de l'Académie Royale Nationale de Médecine d'Espagne. Après quelques brèves interventions et questions, Madame Agnès Artiges, Directrice de la Pharmacopée européenne, a exposé l'objectif de cet organisme. Il est chargé du contrôle et de l'harmonisation non seulement des dénominations mais aussi des processus d'expérimentation, de fabrication, de validation et accréditation, actuellement variables d'un pays à l'autre.

L'ensemble de cette séance a donc bien montré le caractère européen de ce déplacement de l'Académie nationale de médecine.

A l'issue de cette réunion de travail, nous nous sommes rendus à l'invitation du Préfet de la Région Alsace, Monsieur le Préfet Jean-Paul Faugère, à la réception donnée en l'honneur de notre Compagnie en l'Hôtel de la Préfecture, Le Broglie, ancien Hôtel de Rohan. Nous avons pu admirer l'architecture rigoureuse et monumentale de la façade, l'ampleur et la solennité des lieux. Le Préfet, retenu, avait délégué l'accueil à son Secrétaire général. Notre Président lui a répondu en mentionnant le caractère inaugural et exceptionnel d'un tel déplacement hors Paris. Il a exprimé combien cette visite avait mis en évidence la vitalité et le rayonnement de l'école strasbourgeoise, aussi bien dans le domaine de la télé-manipulation chirurgicale, l'imagerie en 3 D, que dans le domaine de la pharmacopée européenne. Il a souligné le rôle et le dévouement dans l'organisation de cette journée de Daniel Jaeck, représentant le Doyen Ludes, et le Secrétaire général Monsieur Castel, Daniel Jaeck est lui-même Président de la CME des Hôpitaux universitaires de Strasbourg et membre de la Conférence des Présidents de CME. Enfin, c'est à l'initiative de notre ancien Président Louis Hollender que notre Compagnie doit cette intéressante réunion. Qu'il en soit chaleureusement remercié.

La plupart d'entre nous ont regagné l'aéroport à la fin de cette réception, en conservant de ce voyage le souvenir d'une innovation parfaitement réussie.

Séance commune Académie des sciences Académie nationale de médecine

Des mitochondries aux maladies métaboliques et dégénératives

MOTS-CLÉS : MÉTABOLISME. GÉNÉTIQUE. MALADIES

From mitochondria to metabolic and degenerative diseases

KEY-WORDS (Index Medicus) : METABOLISM. GENETICS. DISEASES

Daniel RICQUIER *

Les mitochondries

Les principales activités et fonctions des mitochondries sont la respiration cellulaire, le cycle de Krebs, l'oxydation des acides gras, des étapes de la synthèse de l'urée, de la néoglucogenèse, de la synthèse des stéroïdes, de la synthèse de l'hémoglobine. A ce rôle majeur des mitochondries dans les métabolisme oxydatif et le métabolisme, il faut ajouter leur participation à la thermogenèse, la production de radicaux libres oxygénés, l'homéostasie du calcium, l'apoptose et la synthèse des protéines. Les mitochondries sont des organites caractérisés par la présence de deux membranes délimitant deux compartiments principaux. La membrane externe est perméable à de nombreux métabolites, contrairement à la membrane interne dont la perméabilité est strictement contrôlée afin de maintenir un potentiel membranaire élevé établi par la chaîne respiratoire dont l'activité est étroitement liée à la synthèse de l'ATP. Ainsi, nous assistons à une reconnaissance du rôle sans cesse croissant des mitochondries dans la physiologie cellulaire. Parallèlement, la contribution des mitochondries, via des mutations ou délétions de leur propre ADN ou non, à des pathologies est maintenant très largement démontrée, les situations pathologiques en question étant très diverses et souvent très graves.

Les mitochondries et les maladies métaboliques

Les mitochondries produisant 90 % de l'ATP de nombreux types cellulaires, toute altération de cette activité a immédiatement des conséquences énergétiques expli-

* Membre de l'Académie des Sciences CNRS UPR 9078, Université Paris Descartes- site Necker, 156 Rue de Vaugirard 75730 Paris Cédex 15 et AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades Service Biochimie Métabolique.

Tirés à part : Professeur Daniel RICQUIER, même adresse.

quant leurs implications dans de nombreuses maladies métaboliques. Sans faire référence à toutes les maladies métaboliques concernées, il est possible de citer deux grandes catégories de pathologies, celles provoquées par des déficits de la chaîne respiratoire, et celles dont les origines sont les déficits d'oxydation des acides gras. Tous ces déficits appartiennent aux maladies héréditaires du métabolisme, maladies rares mais représentant au total à un grand nombre de patients. Par ailleurs, on peut citer la contribution possible de transporteurs mitochondriaux particuliers, les UCPs.

La chaîne respiratoire mitochondriale, composée de plusieurs complexes enzymatiques, assure la réoxydation des coenzymes réduits qui se traduit par un accroissement d'énergie libre disponible. Cette énergie est utilisée par l'ATP-synthase mitochondriale pour fabriquer l'ATP cellulaire. Ces réactions, oxydation et phosphorylation, sont couplées et dénommées phosphorylations oxydatives ou oxydations phosphorylantes. Un déficit de la respiration cellulaire est immédiatement traduit en déficit d'ATP pour une cellule, déficit rapidement délétère. Les déficits de la chaîne respiratoire résultent de mutations d'un très grand nombre de gènes codant les nombreuses sous-unités des complexes et induisent une grande hétérogénéité clinique, pour laquelle les solutions thérapeutiques, même si elles sont activement cherchées, sont très limitées.

Il existe douze types de déficits de la β -oxydation mitochondriale. Ces déficits sont rares mais non exceptionnels et sont l'objet de dépistages néonataux systématiques dans certaines nations. Les déficits de ce type correspondent à des mutations des gènes CPT2, VLCAD, MCAD. Des essais cliniques thérapeutiques basés sur la pharmacologie sont en cours ou en projet.

Le niveau de couplage de la respiration à la synthèse de l'ATP dans les mitochondries détermine le flux d'ATP produit. Ce couplage n'est pas de 100 % et une partie de l'énergie des oxydations mitochondriales est dissipée sous forme de chaleur, la fonction thermogénique des mitochondries ne devant pas être ignorée. Le adipocytes bruns sont des cellules présentes chez les nouveau-nés (et chez les animaux hibernants et les rongeurs adaptés au froid) dont la particularité est une intense libération de chaleur en réponse à un besoin de thermogénèse. Le mécanisme impliqué est l'activation d'un transporteur membranaire mitochondrial nommé UCP1 qui découple la respiration de la production d'ATP, dissipant ainsi toute l'énergie des oxydations sous forme de chaleur. Cette UCP1 n'induit pas de maladie connue mais représente une piste thérapeutique expérimentale pour accroître l'oxydation des acides gras chez les patients obèses. Plus récemment des protéines homologues d'UCP1 ont été identifiées. En particulier, UCP2 contrôle la production de radicaux libres par les mitochondries, contribue à l'immunité innée et protège contre des pathologies dégénératives telles l'athérosclérose et la sclérose en plaque.

Les mitochondries et les maladies dégénératives

Outre les UCPs, transporteurs et effecteurs métaboliques mitochondriaux, il a été démontré, de manière surprenante, que des mutations de gènes d'enzymes du cycle

de Krebs, enzymes d'intérêt métabolique par excellence, induisent des pathologies dégénératives et des cancers. Des déficits héréditaires d'enzymes du cycle de Krebs (fumarase et succino-déshydrogénase ou SDH) ont été associés à des encéphalopathies de l'enfant. Plus récemment, il a été montré que des déficits de ces deux enzymes sont à l'origine de formes familiales de tumeurs, les paragangliomes et les phéochromocytomes pour la SDH et des leiomyomes et des cancers du rein dans le cas de la fumarase. Ces tumeurs concernent des porteurs hétérozygotes dont l'allèle non muté est perdu par délétion dans la tumeur. Dans le cas de tumeurs associées à un déficit en SDH, le mécanisme implique une stabilisation anormale d'un facteur induit lors de l'hypoxie (travaux de Pierre Rustin et Jean-Jacques Brière). Ainsi le cycle de Krebs et l'homéostasie des métabolites peuvent contrôler les processus de tumorigénèse.

La médecine mitochondriale

Ce terme, désignant un vaste ensemble de pathologies et représentant un nouveau domaine de recherche de thérapeutiques est maintenant utilisé. La tâche est immense mais les progrès dans la connaissance des mécanismes impliqués génèrent quelque espoir dans la mise au point de meilleurs diagnostics, voire dans certaines solutions thérapeutiques.

Développement du cerveau antérieur : existe-t-il un stade phylotypique ?

Philippe VERNIER *, Mario WULLIMANN *,
Joana OSOTIO *, Sylvie RÉTAUX *

Le stade phylotypique du développement embryonnaire, initialement proposé par K. Von Baer, marque l'existence d'un plan du corps (Bauplan) commun à un groupe d'organismes. La recherche des mécanismes et des facteurs qui contraignent la morphologie des embryons d'espèces différentes à se ressembler plus que leurs formes adultes a beaucoup progressé ces dernières années. L'analyse comparative des patrons d'expression de gènes dont les produits jouent un rôle clé dans l'orientation ou la détermination du destin des cellules embryonnaires suggère l'existence de mécanismes communs pour établir le plan de l'organisation du cerveau des vertébrés. Après l'établissement des axes embryonnaires (antéropostérieur, dorso-ventral, gauche-droite), les deux grands domaines du système nerveux, le futur cerveau antérieur et l'ensemble mésencéphalo-rhombencéphalo-spinal, se divisent en unités plus petites, les neuromères. Cette organisation neuromérique correspond au plan phylotypique du système nerveux. Simultanément, la mise en place, dans le cerveau antérieur, de nouvelles régions *organisatrices*, comme la jonction métencéphalo-mésencéphalique, le bourrelet neural antérieur ou les plaques du toit et du plancher neuraux, forment des systèmes de coordonnées orientées qui émettent des signaux moléculaires capables d'influencer le destin des cellules neurales. Ainsi, chaque domaine neuromérique du tube nerveux reçoit une combinaison spécifique de signaux émis par les centres organisateurs. Chaque cellule neurale acquiert donc une identité, c'est-à-dire qu'elle est spécifiée, déterminée à se différencier, en fonction du neuromère où elle est localisée (identité de position). La différenciation des principaux systèmes de neurotransmetteurs cérébraux (glutamatergiques, GABAergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques) dans des neuromères précis illustre bien ce principe d'identité de position, qui traduit en termes fonctionnels le plan phylotypique du système nerveux. L'hypothèse que nous formulons est que la contrainte qui tend à limiter la variabilité des structures embryonnaires (l'état *phylotypique* de l'embryon) est la nécessité de déterminer le destin des cellules neurales en fonction de leur position dans le tube neural, sous l'effet des

* Laboratoire Développement, Evolution, Plasticité du Système Nerveux, UPR2197, Institut de Neurobiologie A. Fessard, CNRS, Gif-sur-Yvette

Tirés à part : Professeur Philippe VERNIER, même adresse

signaux émis par les organisateurs du tube neural. Une fois acquise cette spécification dépendante de la position, les neurones en formation peuvent se déplacer, migrer, pousser leurs axones, en accord avec le plan du système nerveux, pour former les réseaux dont la variété et la complexité varient beaucoup chez l'adulte, d'une espèce à l'autre.

Corticogenèse et ses anomalies

André GOFFINET *

Au cours du développement cortical, quatre étapes schématiques peuvent être distinguées, à savoir : — la détermination des divers types de neurones et de cellules gliales au sein des zones ventriculaires et sous-ventriculaires ; — la migration des neurones postmitotiques ; — leur arrangement architectonique, surtout dans la plaque corticale ; et — la formation des voies axonales précoces. En plus des modèles cellulaires, l'étude d'affections génétiques humaines et de mutations chez la souris a permis d'identifier quelques mécanismes moléculaires qui contrôlent ces différentes étapes de la corticogenèse. Notre laboratoire s'intéresse plus particulièrement à la voie de signalisation Reelin, impliquée dans l'architectonique corticale, et au rôle de la cadhérine atypique Celsr3, qui contrôle le développement axonal précoce en interaction avec Frizzled3.

* Université catholique de Louvain, Unité de Développement et Neurobiologie, 73, avenue Mounir, Box DENE 7382 — B1200 Bruxelles — Belgique

Tirés à part : Professeur André GOFFINET, même adresse.

Tuba3, un nouveau gène impliqué dans un large spectre de dysgénésies corticales

MOTS-CLÉS (Index Medicus) : MIGRATION NEURONALE. CORTEX. DYSGÉNÉSIE. TUBA3.

Tuba3, a novel gene involved in a large spectrum of cortical dysgeneses

KEY-WORDS : NEURONAL MIGRATION. CORTEX. CORTICAL DYSGENESIS. TUBA3.

Jamel CHELLY *, Karine POIRIER, Yoann SAILLOUR,
Fiona FRANCIS, Chérif BELDJORD.

RÉSUMÉ

Dans le cadre d'un programme de mutagenèse induite par ethyl-nitroso-urée (ENU), une mutation faux-sens (p.S140G) a été identifiée dans l'exon 4 du gène Tuba1. La souris mutée présente un comportement hyperactif et une lamination anormale de l'hippocampe, rappelant les anomalies décrites chez les souris inactivées pour les gènes Lis1 et Doublecortine (DCX). Les homologues humains de ces deux gènes sont impliqués dans des pathologies présentant un spectre phénotypique large allant de l'hétérotopie laminaire sous-corticale à la lissencéphalie. Par ailleurs, LIS1 et DCX jouent un rôle dans la régulation des microtubules du cytosquelette ce qui nous a permis de considérer Tuba3, homologue humain de Tuba1, comme un gène candidat impliqué dans des lissencéphalies chez des patients ne présentant pas de mutations des gènes LIS1 et DCX. Ces données nous ont amené à rechercher des mutations dans le gène Tuba3 chez des patients atteints de malformations corticales chez lesquelles aucune mutation dans les gènes LIS1 et DCX n'avait été découverte. Cette hypothèse a été confirmée en identifiant des mutations faux-sens de novo dans le gène Tuba3 chez huit patients présentant des malformations corticales plus ou moins sévères. Par une étude approfondie de l'imagerie et/ou des coupes de cerveaux de ces patients, nous avons mis en évidence, en plus de la malformation corticale, des caractères phénotypiques communs tels que des anomalies du corps calleux, du cervelet, du vermis cérébelleux et de l'hippocampe. Ces travaux nous ont donc permis d'impliquer un nouveau gène dans des cas sporadiques de lissencéphalie et d'énoncer des traits communs qui pourraient orienter la recherche de mutation dans le gène Tuba3 lors du diagnostic clinique.

* Institut Cochin, INSERM Unité 567, Université René Descartes Paris 5. Équipe de Génétique et Physiopathologie des Retards Mentaux. 24, rue du Faubourg St Jacques — 75014 Paris.

Tirés à part : Professeur Jamel CHELLY, même adresse.

SUMMARY

A missense mutation, p.S140G in exon 4 of the tubulin alpha-1, was recently identified in a hyperactive ENU induced mouse mutant with abnormal lamination of the hippocampus. Phenotypic similarities between this mutant and mice models deficient for Lis1 and Dcx, as well as the known implication of LIS1 and DCX in human lissencephaly spectrum of phenotypes, and in the regulation of microtubule cytoskeleton dynamics, lead us to consider Tuba3, the human homologue of Tuba1, as a candidate gene for neuronal migration disorders with no mutation in LIS1 and DCX. Here we report the identification of additional Tuba3 missense mutations in eight additional unrelated patients (five living individuals and three fetuses) with a spectrum of cortical brain dysgeneses extending from laminar heterotopia to severe lissencephaly. The de novo occurrence was shown for all the tested mutations, including one recurrent mutation (Arg264Cys detected in two patients) and two mutations that affect the same amino acid. Remarkably, each of the two patients who are mutated for the same amino acid have an almost identical clinical and/or imaging phenotypes. Interestingly, in addition to cortical abnormalities, most of the patients have in common additional cerebellum, hippocampus, corpus callosum and brainstem abnormalities that would allow to predict and orient towards an implication of Tuba3 gene.

INTRODUCTION

Certaines malformations du système nerveux central (telles que les hétérotopies périventriculaires, les hétérotopies laminaires sous-corticales et la lissencéphalie type I) présentent des cellules corticales hétérotopiques suggérant une anomalie de la migration. Dans les formes les plus sévères, les problèmes de migration neuronale sont associés à une lissencéphalie de type I, caractérisée par une surface lisse du cerveau et des anomalies du cortex, formé de couches de neurones immatures organisées de manière anarchiques. Les formes les moins sévères présentent une pachygyrie, caractérisée par un aspect simplifié des circonvolutions corticales, ou des hétérotopies laminaires sous-corticales (SCLH), souvent décrites comme un double cortex [1, 2]. Ces malformations sont généralement associées à des phénotypes cliniques de gravité variable, allant du retard mental sévère associé à l'épilepsie (souvent pharmaco résistante) à une épilepsie légère associée à des bandes hétérotopiques mineures. Les études génétiques des formes classiques de lissencéphalie type I ont montré l'implication dans différents syndromes associés à des lissencéphalies de deux gènes localisés sur le chromosome X, *Doublecortine (DCX)* et *aristaless related homeobox gene (ARX)* ; et de trois gènes autosomiques *LIS1*, *Reelin (RELN)*, *very low density lipoprotein receptor (VLDLR)* [3].

Des souris inactivées (Knock-out, KO) pour *Dcx* et *Lis1* ont été générées [4-7]. L'absence d'anomalies de développement du néocortex chez les souris mutantes contraste avec la désorganisation majeure du cortex humain. Néanmoins, des anomalies hippocampiques ont été décrites chez les souris adultes *Lis1* hétérozygotes [8] et *Dcx* hémizygotes [4, 7]. Les anomalies observées chez ces deux modèles

affectent des régions différentes de l'hippocampe. Le modèle *Lis1* montre une couche de cellules pyramidales CA1 désorganisées tandis que le modèle *Dcx* présente une désorganisation dans la couche CA3 de l'hippocampe suggérant un rôle différent de ces deux gènes dans le développement de cette structure.

Des anomalies hippocampiques similaires à celles observées chez les souris KO pour *Lis1* et *Dcx* ont été décrites par une équipe d'Oxford chez une souris hyperactive induite par mutagenèse éthyl-nitroso-urée. Ce modèle porte une transition T vers C (p.S140G) dans l'exon 4 du gène de l'alpha 1 tubuline (*Tuba1*). Au niveau fonctionnel cette mutation entraîne une réduction de la fixation du GTP et perturbe la formation native d'hétérodimères [9].

Les similarités neuroanatomiques entre la souris mutante *Tuba1* et les souris déficientes pour *Dcx* et *Lis* et l'existence d'une interaction fonctionnelle entre *Dcx* et les MT ont permis de supposer que le gène de l'alpha 3 tubuline (*Tuba3*), gène homologue de *Tuba1*, pourrait être impliqué dans une pathologie de migration neuronale.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe d'Oxford, nous avons étudié l'implication de *Tuba3* sur une cohorte de patients atteints de lissencéphalie sans mutations dans les gènes *LIS1* et *DCX*. Nous avons ainsi identifié huit mutations faux-sens *de novo* dans le gène *Tuba3* chez des patients sporadiques, atteints d'un large spectre de dysgénésie corticale. Des analyses d'IRM et des études neurofœtopathologiques ont permis de définir des combinaisons d'anomalies associées à la pathologie telles qu'un développement anormal du cervelet, des anomalies du corps calleux et du tronc cérébral permettant d'orienter le diagnostic moléculaire et la confirmation de l'implication du gène *Tuba3* dans les pathologies caractérisées par des anomalies de la migration neuronale.

RÉSULTATS

IDENTIFICATION DE MUTATIONS *de novo* DANS LE GENE *TUBA3*

Le gène *Tuba3* est localisé en position q13.12 du chromosome 12. Il compte 4 exons et possède une seule phase ouverte de lecture de 1677 paires de bases codant pour une protéine de 451 acides aminés. La protéine possède deux domaines fonctionnels : un domaine GTP-ase permettant de lier le GTP (acides aminés 49 à 246) et 1 domaine tubuline C-ter (acides aminés 248 à 393, Figure 1).

Nous avons étudié quatre-vingt seize patients présentant une dysgénésie corticale. Ils ont été préalablement analysés au laboratoire de diagnostic de l'hôpital Cochin, afin d'effectuer une recherche de mutations pour les gènes *DCX* et *LIS1* qui s'est révélée négative. Une étude a été menée en parallèle sur huit fœtus atteints d'un retard de développement du cerveau et une lissencéphalie ou une dilation ventriculaire suspectée sur la base d'une échographie ou d'une IRM. Notre travail a ainsi



FIG. 1. — Structure de la protéine TUBA3

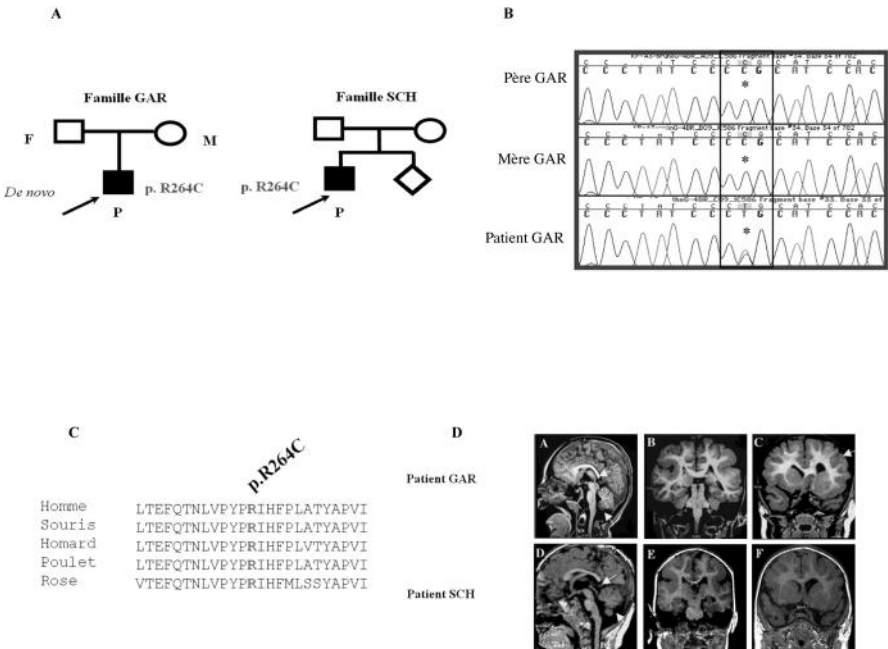


FIG. 2. — Mutation p.R264C et illustration des données d'imagerie ; (A) Arbres généalogiques des patients (F : Père, M : Mère, P : Patient) ; (B). Electrophorégramme correspondant aux séquences du gène *Tuba3* chez les parents et le patient GAR. Le symbole * représente la position de la mutation C en T ; (C) Conservation inter-espèce de la position protéique 264 ; (D) IRM des patients GAR et SCH ; A et D. Coupe sagittale, la flèche du haut montre l'absence de corps calleux, la flèche du bas l'hypoplasie vermiennne ; B et E. Coupe coronale de la partie postérieure ; C et F. Coupe coronale la flèche montre les anomalies de circonvolutions corticales.

permis d'identifier des mutations dans le gène *Tuba3* chez huit patients atteints de lissencéphalie de type I et d'hétérotopies laminaires résumé dans le Tableau 1. Ces mutations sont toutes localisées dans l'exon 4 du gène.

Afin d'établir que les variations décrites étaient bien la cause de la pathologie, nous avons analysé le gène *Tuba3* chez les parents des patients pour lesquels des échantillons d'ADN étaient disponibles. Aucune mutation n'a été détectée chez les

Famille	LAB	FRE	GAR	SCH	CAL	LAM	MOT	VER
mutation	p. I188L	p. P263T	p. R264C	P. R264C	p. L289F	p. R402H	p. R402C	p. S419L
	c.562A>C	c.787C>A	c.790C>T	c.790C>T	c.856C>T	c.1205G>A	c.1204C>T	c.1256C>T
mode de transmission	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	ADN parental non disponible	ADN parental non disponible	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	ADN parental non disponible
sexe	Féminin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
âge à l'examen	1 mois	26 SA	2 ans	14 mois	23 SA	2 ans	35 SA	2 ans puis 18 ans
microcéphalie	ND	+	+	+	+	+	+	+
retard mental	+	ND	+	+	ND	++	ND	++
retard moteur	ND	ND	+	+	ND	++	ND	++
épilepsie	+	ND	-	-	ND	+	ND	++
anomalies de circonvolutions corticales	hétérotopie laminaire	agyrie	pachygyrie	pachygyrie	agyrie	agyrie	agyrie	pachygyrie (ant) / agyrie (post)
anomalies du corps calleux	+	+	+	-	+	+	+	+
anomalies hippocampiques	-	+	-	-	+	+	+	+
IRM		agyrie + hypoplasie						Anormal
cervelet								
vermis	hypoplasie	agyrie + hypoplasie	hypoplasie	hypoplasie	agénésie du vermis	agénésie du vermis	hypoplasie	Anormal
anomalies du tronc cérébral	ND	+	+	+	+	+	+	-
anomalies des noyaux gris	ND	+	+	+	+	+	-	ND
dilatation ventriculaire	ND	+	-	-	+	+	+	+

TABEAU 1. — Récapitulatif des informations cliniques recueillies pour les différents patients (SA : semaine d'aménorrhée ; ND : Non déterminé)

parents ce qui suggère l'apparition *de novo* de ces mutations. Pour consolider nos résultats, la parenté a été vérifiée par l'étude de ségrégation de onze marqueurs polymorphiques informatifs du chromosome 22.

Nous avons aussi recherché ces mutations chez 360 témoins et aucun ne porte ces mutations.

Parmi les mutations décrites dans ce rapport, la mutation c.790C>T (p.R264C) a été identifié chez deux patients non apparentés (Figure 2A et 2B). Ces deux patients présentent un retard mental modéré à sévère mais ne sont pas épileptiques et ne présentent pas d'électroencéphalogramme (EEG) anormal. Une étude neuropathologique montre que ces patients présentent des anomalies corticales modérées avec une pachygyrie et une dysplasie au niveau du cortex temporal et du sillon de Rolando, accompagnées d'une organisation anormale de l'hippocampe et une hypoplasie du vermis cérébelleux inférieur et du tronc cérébral (Figure 2D).

Chez deux autres patients (Figure 3), les mutations identifiées (c.1205G>A, c.1204C>T) (Figure 3A et 3B) sont localisées dans le même codon et induisent un changement de l'acide aminé arginine en position 402, soit en histidine, soit en cystéine (p.R402H et p.R402C). Dans les deux cas, les IRM (Figure 3D) montrent la présence d'une lissencéphalie sévère avec un cortex épais et désorganisé, accompagnée d'anomalies du corps calleux (agénésie complète chez le fœtus MOT et agénésie du splénium chez le patient LAM), d'une agénésie du vermis inférieur et une hypoplasie du tronc cérébral (Figure 3).

D'autres mutations dans le gène *Tuba3* ont également été identifiées chez plusieurs patients sporadiques (Tableau 1) : c.562A>C (p.I188L), c.787C>A (p.P263T), c.856C>T (p.L289F) et c.1256C>T (p.S419L). Le patient LAB portant la mutation p.I188L a présenté précocement des convulsions (un mois) puis une épilepsie sévère. L'IRM montre la présence d'une hétérotopie laminaire (ou double cortex), une agénésie du corps calleux et une hypoplasie du vermis.

Les données cliniques, neuroanatomiques et d'imagerie concernant les autres mutations : p.S419L, p.L289F et p.P263T respectivement sont résumées dans le tableau 1.

DISCUSSION

Au cours de cette étude, nous avons démontré l'implication du gène *Tuba3* dans un large spectre de désordre de migration neuronale. Ces découvertes ont été possibles grâce à l'identification d'une mutation dans le gène *Tuba1* chez une souris présentant une hyperactivité qui reflète un trouble du comportement ainsi qu'une lamination anormale de l'hippocampe. Les stratégies de génétique conventionnelle nous auraient difficilement permis d'identifier le gène décrit dans ce rapport. En effet, ces mutations survenant de façon sporadique chez les patients, il est difficile d'envisager

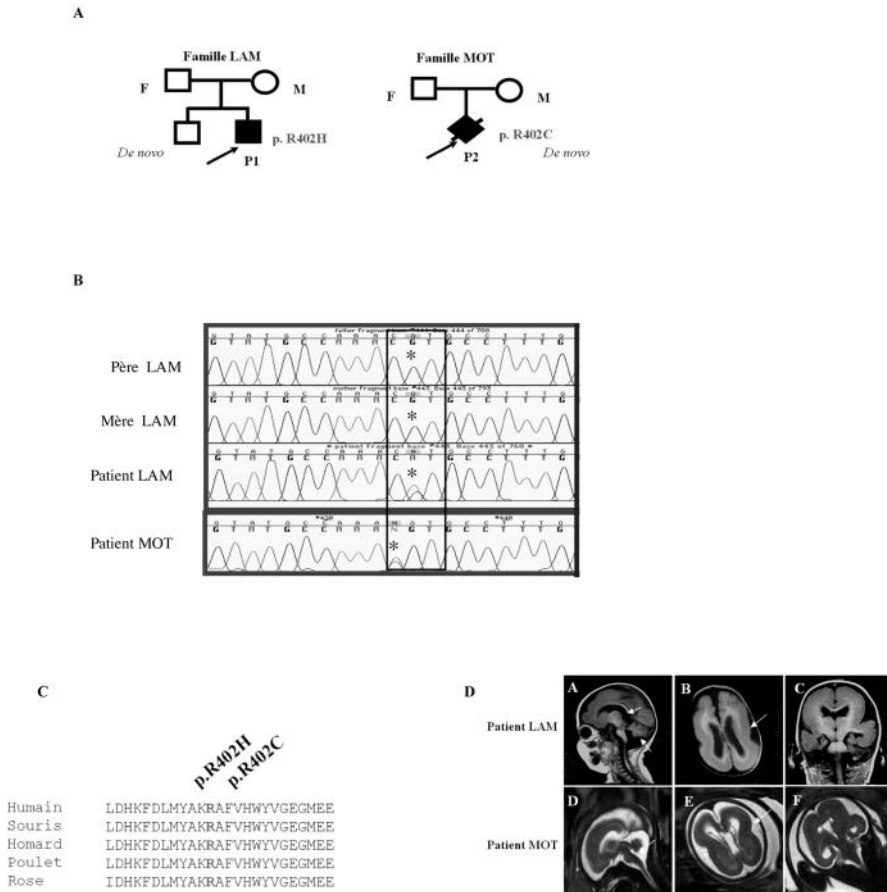


FIG. 3. — Mutations p.R402H et p.R402C et illustration des données d'imagerie ; (A) Arbres généalogiques des familles LAM et MOT (F : Père, M : Mère, P : Patient) (B) Électrophorégramme correspondant aux séquences du gène *Tuba3* chez les parents LAM et les patients LAM et MOT. Le symbole * représente la position de la mutation C en T ; (C) Conservation inter-espèce de la position protéique 402 ; (D) IRM des patients LAM et MOT ; A et D. Coupe sagittale, la flèche du haut montre l'absence de corps calleux, la flèche du bas l'hypoplasie vermiennne ; B et E. Coupe axiale, la flèche montre le microcéphale ; C et F. Coupe coronale.

des études de liaison et de localisation génétique. Les mutations dans *Tuba3* semblent a priori associées à un spectre phénotypique large (incluant des patients épileptiques et des dysgénésies corticales). Cependant un examen attentif des données histologiques et d'imagerie a permis de mettre en évidence des combinaisons de données neuroanatomiques distinctes de celles habituellement décrites dans des mutations de *DCX*, *LIS1* et d'*ARX*. En effet, la combinaison des désorganisations

du cortex à une hypoplasie du cervelet, à une agénésie/hypoplasie du vermis inférieur et du corps calleux, à une hypoplasie du tronc cérébral et à une désorganisation hippocampique semble être un phénotype commun résultant des mutation *Tuba3*. Si chacune de ces anomalies peut être retrouvée chez des cas résultant de mutations dans *LIS1*, *DCX*, *ARX* et *RELN*, leur combinaison chez un même patient doit nous orienter vers une implication du gène *Tuba3*.

Nos données indiquent que 30 à 40 % des patients (3/10) et des fœtus (3/8) avec l'ensemble des anomalies cérébrales décrites précédemment (cortex, cervelet, corps calleux,...) portent une mutation dans le gène *Tuba3*.

Nos études histologiques et immunologiques réalisées en collaboration avec Catherine Fallet-Bianco (hôpital Sainte-Anne, Paris) montrent la présence de cellules neuronales hétérotopiques dans la substance blanche des cerveaux pathologiques, y compris dans les structures du pont et du cortex cérébelleux.

Ces données suggèrent que l'arrêt ou le retard de migration sont des processus physiopathologiques qui contribuent aux anomalies de la lamination et à l'organisation anormale des structures du cerveau. Par ailleurs, le nombre réduit de cellules MAP2 positives présentent dans le cortex et l'absence de fibres callosales indiquent une anomalie de la différenciation et/ou de la croissance axonale des neurones durant les stades précoces du développement.

L'identification de mutations dans le gène *Tuba3* chez des patients atteints de malformations corticales tend à renforcer la pertinence de l'existence des interactions fonctionnelles entre DCX et les MT. En plus des retombées médicales dans le domaine du diagnostic et du conseil génétique, ces résultats ouvrent aussi des perspectives pour la compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans la migration neuronale.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer nos remerciements pour les patients et leurs familles ainsi qu'aux médecins et aux équipes médicales qui nous ont fait confiance et nous ont adressé pour exploration moléculaire l'ADN des patients. Nous exprimons notre reconnaissance au Docteurs Catherine Fallet-Bianco pour son aide pour les analyses histologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AICARDI J. — The agyria-pachygyria complex : a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev.*, 1991, 13, 1-8.
- [2] HARDING AE. — Molecular genetics of peripheral neuropathies. *Baillieres Clin. Neurol.*, 1995, 4, 383-400.
- [3] FRANCIS F., MEYER G., FALLET-BIANCO C., MORENO S., KAPPELER C., SOCORRO A.C., TUY F.P., BELDJORD C., CHELLY J. — Human disorders of cortical development : from past to present. *Eur J Neurosci.*, 2006, 23, 877-93.

- [4] CORBO J.C., DEUEL T.A., LONG J.M., LAPORTE P., TSAI E., WYNSHAW-BORIS A., WALSH C.A. — Doublecortin is required in mice for lamination of the hippocampus but not the neocortex. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 7548-57.
- [5] HIROTSUNE S., FLECK M.W., GAMBELLO M.J., BIX G.J., CHEN A., CLARK G.D., LEDBETTER D.H., MCBAIN C.J., WYNSHAW-BORIS A. — Graded reduction of Pafah1b1 (Lis1) activity results in neuronal migration defects and early embryonic lethality. *Nat. Genet.*, 1998, 19, 333-9.
- [6] CAHANA A., ESCAMEZ T., NOWAKOWSKI R.S., HAYES N.L., GIACOBINI M., VON HOLST A., SHMUELI O., SAPIR T., MCCONNELL S.K., WURST W., MARTINEZ S., REINER O. — Targeted mutagenesis of Lis1 disrupts cortical development and LIS1 homodimerization. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A.*, 2001, 98, 6429-34.
- [7] KAPPELER C., SAILLOUR Y., BAUDOIN J.P., PHAN DINH TUY F., ALVAREZ C., HOUBRON C., GASPARD P., HAMARD G., CHELLY J., METIN C., FRANCIS F. — Branching and nucleokinesis defects in migrating interneurons derived from doublecortin knockout mice. *Hum. Mol. Genet.*, 2006, 15, 2183-1400.
- [8] FLECK M.W., HIROTSUNE S., GAMBELLO M.J., PHILLIPS-TANSEY E., SUARES G., MERVIS R.F., WYNSHAW-BORIS A., MCBAIN C.J. — Hippocampal abnormalities and enhanced excitability in a murine model of human lissencephaly. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 2439-50.
- [9] KEAYS D.A., TIAN G., POIRIER K., HUANG G., SIEBOLD C., CLEAK J., OLIVER P., FRAY M., DEAR N., HARVEY R., MOLNAR Z., PINON M.C., BROWN S.D., RAWLINS N.J., DAVIES K., COWAN N., NOLAN P., CHELLY J., FLINT J. — Mutation in α -tubulin cause hippocampal defects in mice and lissencephaly in humans. *Cell*, 2007, sous presse.
- [10] GAMBELLO M.J., DARLING D.L., YINGLING J., TANAKA T., GLEESON J.G., WYNSHAW-BORIS A. — (2003) Multiple dose-dependent effects of Lis1 on cerebral cortical development. *J. Neurosci.*, 23(5), 1719-29.
- [11] MCMANUS M.F., NASRALLAH I.M., PANCOAST M.M., WYNSHAW-BORIS A., GOLDEN J.A. — (2004) Lis1 is necessary for normal non-radial migration of inhibitory interneurons. *Am. J. Pathol.*, 165(3), 775-84.

Crête neurale céphalique et malformations associées de la face et du cerveau

MOTS-CLÉS : CRÊTE NEURALE. MALFORMATIONS CRANIO-FACIALES

Neural Crest and facial malformations with brain defect

KEY-WORDS (Index Medicus) : NEURAL CREST. CRANIOFACIAL ABNORMALITIES DEFECTS.

Gérard COULY *

RÉSUMÉ

La crête neurale céphalique des vertébrés est une structure embryonnaire transitoire, porteuse d'informations de développement, capable de produire nombre de tissus de la face et du crâne, en particulier le squelette cartilagineux et ostéo-membraneux, les méninges, les parois vasculaires du système carotidien externe et interne, les tendons des muscles, le derme et la graisse faciale. De plus, elle possède de façon contemporaine de sa formation, puis de sa migration, l'aptitude d'agir sur le système nerveux central d'où elle a émigré, système nerveux central qui, à son tour, exprime FGF8, facteur trophique et mitotique nécessaire au développement des cellules de la crête neurale dans la face. Les actions réciproques entre le système nerveux central et la crête neurale et le rôle morpho-génétique dans la face de la crête neurale constituent quand ils sont défailants les fondements de la très riche pathologie malformative faciale humaine en association avec le cerveau et ses nerfs. : ce sont des délétions squelettiques, musculaires et conjonctives faisant correspondre à un territoire atteint de la face une partie précise du cerveau. La face est du point de vue développemental et pathologique un continent anatomique, repaire et marqueur, du système nerveux central.

SUMMARY

The cephalic neural crest is a transient embryonic structure, carrying built-in developmental information capable of producing numerous tissues in the head, in particular cartilaginous and osteomenbranous skeleton, meninges, vascular wall of the carotid system, tendons, dermis, facial adipose tissues. After formation and migration it acts on the central nervous system at the level from which it migrates., The central nervous system responds with Fgf8 expression, a mitotic and trophic factor for the development of cephalic neural crest in the

* Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie et chirurgie plastique.

Hôpital Necker-Enfants-Malades 75015 Paris et Muséum National d'Histoire Naturelle. PARIS
USM 501 CNRS UMR 5166.

Tirés à part : Professeur Gérard COULY, même adresse.

face. Defective interactions between neural crest and central nervous system and the morphogenetic role of the neural crest in the face are at the origin of the facial malformations associated with those of brain and nerves. Skeletal, muscular and soft tissue defects, affect a facial territory corresponding to a precise region of the forebrain. The face in development and in pathology is a reflection of the morphological state of the brain.

INTRODUCTION

Les malformations crânio-maxillo-faciales dont la fréquence est de 1/700 naissances constituent un domaine de la pathologie humaine d'une grande variété séméiologique[1]. Elles sont associées fréquemment à des malformations oculaires et cérébrales. [2-4]

Depuis 1950 [5] les acquisitions scientifiques concernant la crête neurale (CN), puis celles obtenues grâce à la construction de chimères embryonnaires caille-poulet méthode élégante découverte et généralisée par Nicole Le Douarin à partir de 1968 [6] ne cessent d'apporter un éclairage renouvelé et utile à ce domaine de la pathologie humaine. La CN des vertébrés est une structure embryonnaire transitoire et pluripotente qui se forme à partir du feuillet ectoblastique. Elle envahit précocement l'embryon grâce à ses propriétés migratrices ce qui en fait un quatrième feuillet embryonnaire dynamique. Le néologisme « neurocristopathie » crée en 1974 par R.P. Bolande [7] décrit ce nouveau domaine de la pathologie humaine, originaire de cette structure constituée de tumeurs, dysplasies et malformations.

La crête neurale : formation et migration [6]

La CN est présente tout le long de l'axe dorsal de l'embryon. Elle est identifiée au moment où la plaque neurale, se ferme dorsalement en un tube par contact des deux bourrelets neuraux. Il s'en suit la formation des deux contingents cellulaires droit et gauche de cellules de crêtes neurales (CCN). Initialement stationnaires car épithéliaux ils deviennent mésenchymateux et migrants. Les CCN envahissent, selon une direction dorso-ventrale l'embryon, en se divisant et migrant sous l'ectoderme dans la matrice extra cellulaire riche en protéoglycans et fibronectine du mésoderme para-axial déjà présent, d'abord latéralement au système nerveux, puis le long de l'intestin pour finir par se stabiliser, en formant de nombreuses structures organiques (tableau 1).

Les cellules de la crête neurale céphalique n'expriment pas de gène Hox

Quand on considère la destinée des CCN, deux territoires sont différenciables : l'un est facial et crânien constituant la tête et l'autre est cervical et corporel. Ces deux territoires paraissent différents dans leur contribution au développement embryonnaire et dans leur modalité d'expression génétique. [tableau 1].

TABLEAU 1. — Phénotypes produits par la crête neurale

Au niveau céphalique CN dépourvue de gène Hox	- Squelette ostéo cartilagineux facial et crânien - Sclérotique, choroïde et segment antérieur de l'oeil - derme facial - parois vasculaires des vaisseaux faciaux et cérébraux - odontoblastes - tendons et conjonctifs musculaires
Au niveau cervico corporel CN exprimant les gène Hox	- cellules gliales (de Schwann) - cellules de soutien glandulaire - cellules pigmentaires - cellules nerveuses - neuroblastes bipolaires (ganglions rachidiens et des nerfs crâniens) - neuroblastes multipolaires du système nerveux autonome - cellules endocriniennes - à calcitonine - du corps carotidien - de la médullo-surrénale

Alors que la partie cervico-corporelle de la CN envahit l'embryon et exprime les gènes Hox (Code Hox), dans la tête (la face et le crâne) les cellules de la crête neurale céphalique (CCNC) n'expriment pas de gène Hox. Aussi l'absence de code Hox au niveau de la partie la plus rostrale de la crête neurale n'est-elle pas étrangère à l'apparition et à la formation de la tête des vertébrés (squelette cartilagineux et membraneux, enveloppes et segment antérieur de l'œil) et à sa grande diversité au cours de l'évolution.

Actions réciproques entre CCNC et système nerveux central

Les CCNC qui n'expriment pas de gène Hox sont en interaction avec le système nerveux central en développement. Cette interaction a été mise en évidence par l'ablation bilatérale des CCNC [8] ce qui génère l'absence du massif facial ainsi qu'une malformation exencéphalique du mésencéphale et du prosencéphale coïncidant avec la perte bilatérale de l'expression de FGF8 dans la région correspondante des deux placodes olfactives. Il est possible d'éviter cette délétion conjointe de la face et du cerveau par la mise en place d'une source exogène de FGF8 [9, 10]. La réparation faciale s'élabore à partir d'un petit contingent de CCNC laissé en place qui migre du rhombencéphale en colonisant transversalement et ventralement le bourgeon nasofrontal et le premier arc branchial. Ces résultats suggèrent que les cellules de la crête neurale céphalique à destinée faciale exercent une signalisation de type paracrine localisée qui induit et maintient la production de FGF8 dans le

neuroépithélium prosencéphalique, production qui à son tour a une action proliférative trophique et migrative sur les CCNC de ce niveau. Ces dernières envahissent alors les structures péri-oculaires, le bourgeon nasofrontal et la face. Les CCNC sont ainsi à l'origine d'un signal qui déclenche et maintient l'expression de FG F8 dans la partie antérieure de la plaque neurale et du bourrelet neural adjacent où sont localisées les deux placodes olfactives.

La crête neurale céphalique est responsable du bourgeonnement de la face et de sa construction squelettique

Les CCNC massées autour des deux placodes olfactives et celles qui colonisent les bourgeons maxillaires et mandibulaires se divisent activement et assurent le développement volumétrique de la face par les bourgeonnements faciaux expansifs péristomodéaux, en y exprimant de nombreux gènes. Initialement au nombre de cinq, ces bourgeons (un naso-frontal, deux maxillaires, deux mandibulaires) convergent et fusionnent par apoptose cellulaire ectodermique en délimitant les deux futures cavités nasales et buccales. Dans ces bourgeons se différencient les structures squelettiques ostéo-cartilagineuses nasales, maxillo-mandibulaires [14] et dentaires.

Les CCNC constituent un domaine d'équivalence

Dans le domaine dépourvu de gènes Hox, les CCNC ont l'aptitude de générer toutes les structures faciales, ce que ne semble pas pouvoir faire les cellules de la CN du domaine Hox exprimé. Les CCNC qui expriment les gènes Hox sont incapables de se substituer aux CCNC qui n'expriment pas ces gènes et de se différencier en squelette osseux, cartilagineux, en sclérotique et structure spécialisée du segment antérieur de l'œil [11].

Les CCNC ne paraissent pas disposer d'une autonomie de différenciation mais semblent bien influencées par leur environnement [13] ainsi que par des facteurs moléculaires produits de l'interaction entre elles-mêmes et le système nerveux central d'où elles ont émigré [10]. D'autre part, il est démontré que l'endoderme générateur de l'intestin le plus antérieur de l'embryon confère aux CCNC l'aptitude de se différencier en chondrocytes tout en signalisant la forme des pièces du futur squelette cartilagineux facial [12].

La tête est constituée de territoires encéphalo-faciaux

Alors que la face et le cerveau ont une communauté embryonnaire originelle à partir du feuillet ectoblastique, l'extrapolation des résultats récents des expériences chez l'embryon d'oiseau, démontrant les interactions moléculaires du développement entre les CCNC et le système nerveux, a en clinique humaine des applications : la face est constituée d'unités embryologiques autonomes dont chacune est liée originellement au segment cérébral d'où les CCNC sont issues :

- au bourgeon nasofrontal correspond le prosencéphale (télé-diencéphale),
- aux bourgeons maxillaire et mandibulaire correspondent le mésencéphale et rhombencéphale antérieur.

Ces données embryologiques dynamiques permettent d'analyser les malformations de la face et de leurs associations avec les malformations oculaires, cérébrales et nerveuses [15].

Malformations naso-frontales

Le cerveau prosencéphalique (tele-diencéphale) et les structures naso-fronto-prémaxillaires forment une unité embryonnaire originelle. La pathologie humaine est très riche de tableaux cliniques associant malformations faciales médianes et cérébrales antérieures. Elles s'expriment par des hypoplasies squelettiques nasales, ethmoïdiennes, et prémaxillaires associées à un cortège d'anomalies cérébrales que sont les holoprosencéphalies lobaires semilobaires et pseudolobaires, c'est-à-dire les arhinencéphalies. Elles sont rencontrées majoritairement chez les fœtus atteints de Trisomie 13 ou de Trisomie [15-19]. Ces malformations sont aujourd'hui diagnostiquées par échographies anténatales et les fœtus qui en sont atteints font l'objet parfois d'interruption médicale de grossesse. L'annulation de la fonction du gène *Sonic Hedgehog* chez la souris entraîne une agénésie nasale avec cyclopie et holoprosencéphalie, phénocopie des trisomies précédentes [20]. D'autres anomalies faciales représentées par des hypoplasies nasales, ou des fentes labio-maxillaires bilatérales s'associant à des micro ou anophtalmies, comportent également des malformations prosencéphaliques avec déficit endocriniens hypothalamo-hypophysaires [19].

Dans une étude systématique du cerveau de trois cents nourrissons malformés de la face obtenue par imagerie scannérologique des malformations prosencéphaliques ont été mises en évidence dans 13 % des cas [15].

Malformations maxillo-mandibulaires

Elles constituent le groupe des dysostoses mandibulo-faciales connues en pathologie humaine sous le nom de syndrome de Goldenhar, de Franchescetti et oto-mandibulaire. Elles comportent des hypoplasies du squelette facial latéral et mandibulaire, du pavillon d'oreille et des muscles masticateurs.

Ces syndromes présentent parfois des paralysies totales ou partielles du nerf facial et une extension atteignant les muscles oculo moteurs dépendant pour leur innervation des troisième quatrième et sixième paires des nerfs crâniens et dont les moto-neurones sont situés plus rostralement par rapport au précédent.

Le syndrome de Goldenhar comporte des malformations externes des paupières du pavillon de l'oreille, un dermoïde situé sur la partie externe de la conjonctive et des fibrochondromes jugaux et pré-auriculaires [1].

Le syndrome de Franceschetti ou Treacher Collins présente des agénésies du squelette facial latéral, affectant l'os malaire, l'arcade zygomatique, le tympanal, le condyle et les branches montantes mandibulaires, ainsi que des hypoplasies des muscles masticateurs [1].

Le syndrome oto-mandibulaire ou syndrome du premier arc comporte une agénésie partielle ou totale de l'hémi-mandibule, du marteau, de l'enclume et une hypoplasie plus ou moins importante du pavillon de l'oreille. Dans cette malformation sont absents le conduit auditif et la caisse du tympan [1].

Une étude systématique réalisée par imagerie cérébrale chez vingt-deux enfants qui présentaient à la naissance des malformations apparentes du premier arc branchial, de ses dérivés et du bourgeon maxillaire, objective dans 36 % des cas, des malformations du tronc cérébral dans sa partie rostrale et dans 68 % des cas, des anomalies des nerfs correspondants. Les anomalies du tronc cérébral consistaient en des malformations de la fosse postérieure et de la protubérance annulaire, des méga grands citernes et des kystes dermoïdes du cervelet. Les anomalies nerveuses consistaient en des paralysies du nerf trijumeau, du nerf facial, et du nerf moteur oculaire externe. Il faut ajouter que dans ce groupe des nourrissons malformés, 18 % des enfants présentaient des microphthalmies témoignant de la défaillance de la crête neurale, du même niveau lors de la genèse de la sclérotique, de la choroïde, et du segment antérieur de l'œil ainsi que des paralysies oculo-motrices [15].

CONCLUSION

La segmentation originelle de la face imposée par la CN qui émigre du cerveau, permet d'établir une grille de lecture et d'analyse clinique des malformations céphaliques. Les tissus conjonctifs du massif facial, en tant que dérivés des CCNC sont des marqueurs de la neurulation, étape embryonnaire au cours de laquelle se constituent le système nerveux central et les nerfs sensori-moteurs qui lui sont associés. Toute anomalie quantitative ou qualitative de l'expression phénotypique des dérivés des CC NC dans un territoire facial donné, s'exprimant par une malformation dans un bourgeon facial constitue un signe prédictif d'une anomalie du segment cérébral et du ou des nerfs correspondants. L'examen neurologique du nourrisson atteint de malformation faciale même mineure est indispensable. Son résultat permet de guider les explorations non invasives en imagerie tomodensitométrie ou par résonnance magnétique nucléaire.

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement Madame le Professeur Nicole LE DOUARIN avec qui j'ai travaillé durant vingt-cinq ans de 1980 à 2005 dans le laboratoire de l'Institut d'Embryologie cellulaire et moléculaire du CNRS et du Collège de France de Nogent sur Marne, ainsi que le Docteur Sophie CREUZET pour sa collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GORLIN R.J., COHEN M.M., LEVIN L.S. — Syndromes of the head and neck. 3^{ed} *Oxford University press*, 1990.
- [2] DE MORSTIER G. — Étude sur les malformations du cerveau. Genève : *Éditions Médecine et Hygiène*, 1967.
- [3] HEUYER M., FELD M., GRUNER J. — Malformations congénitales du cerveau, Paris : *Masson et Cie*, 1959.
- [4] DE MYER W. — Classification of cerebral malformations. In Bergsma, ed. Part XI : Oro-facial Structures. *Birth Defects*, 1971, VII, 78-93.
- [5] HORSTADIUS S. — The neural crest : its properties and derivatives in the light of experimental research, *Oxford University Press*, London 1950.
- [6] LE DOUARIN N.M., KALCHEIM C. — The Neural Crest. 2nd edition. *Cambridge University Press*, New York 1999.
- [7] BOLANDE R.P. — The neurocristopathies. *Hum. Pathol.* 1974, 54, 409-29.
- [8] ETCHEVERS H.C., COULY G., VINCENT C., LE DOUARIN N.M. — Anterior cephalic neural crest is required for forebrain viability. *Development*, 1999, 126, 3533-3543.
- [9] CREUZET S., SCHULER B., COULY G., LE DOUARIN N.M. — Reciprocal relationships between Fgf8 and neural crest cells in facial and forebrain development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004, 101, 4843-4847.
- [10] CREUZET S.E., MARTINEZ S., LE DOUARIN N.M. — The cephalic neural crest exerts a critical effect on forebrain and midbrain development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 14033-14038.
- [11] CREUZET S., COULY G., VINCENT C., LE DOUARIN N.M. — Negative effect of Hox gene expression on the development of the neural crest-derived facial skeleton. *Development*, 2002, 129, 4301-4013.
- [12] COULY G., CREUZET S., BENNACEUR S., VINCENT C., LE DOUARIN N.M. — Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. *Development*, 2002, 129, 1061-1073.
- [13] LE DOUARIN N.M., CREUZET S., COULY G., DUPIN E. — Neural crest cell plasticity and its limits. *Development*, 2004, 131, 4637-4650.
- [14] COULY G.F., COLTEY P.M., LE DOUARIN N.M. — The triple origin of skull in higher vertebrates a study in quail-chick chimeras. *Development*, 1993, 117, 409-429.
- [15] COULY G., AICARDI J. — Anomalies associées de la face et de l'encéphale chez le nourrisson et l'enfant. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1988, 45, 99-104.
- [16] DE MYER W. — The face predicts the brain. diagnostic significance of medial facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics*, 1964, 34, 256-63.
- [17] PROBST F.P. — The prosencephalies. Berlin : Springer Verlag, 1979.
- [18] AITA J.A. — Congenital facial anomalies with neurologic defects. CC. Thomas 1969, Springfield.
- [19] DE MYER W. — Median facial malformations and their implications for brain malformations. In : *Bergsma. Birth defects*, 1975, XI, 155-81.
- [20] CHIANG C., LINGTINGTUNG Y., LEE E., YOUNG E.K., CORDEN J.L., WESTPHAL H., and BEACHY P.A. — Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic Hedgehog gene function. *Nature*, 1996, 383, 407-413.

DISCUSSION

M. André GOFFINET

Connaît-on un rôle de l'acide hyaluronique ou de l'hyaluronidase dans la migration des cellules de la crête neurale ?

L'acide hyaluronique, molécule extra-cellulaire est déterminante pour la migration des cellules de la crête neurale. La hyaluronidase génère un arrêt de cette migration.

M. Jacques BATTIN

La notion que la face est le prédicat du cerveau a été très utile en syndromologie malformative et en endocrinologie infantile. En effet l'absence d'une dent ou une simple hypoplasie de l'émail chez un enfant de petite taille conduit à rechercher et à traiter un déficit en hormone de croissance montrant l'implication du diencéphale dans les neurochristopathies qui présentent un spectre malformatif très large.

La réalité embryologique et développementale de la crête neurale, son rôle direct dans le développement de la face et indirect dans le développement du système nerveux central, la richesse et la diversité des phénotypes produits permettent grâce au visible de la séméiologie clinique faciale de rechercher l'invisible, telles que les anomalies du système nerveux central. Dans cette optique, nombre d'anomalies morphologiques faciales, même mineures peuvent constituer autant de signes prédictifs d'anomalies morphologiques et fonctionnelles cachées : les anomalies de l'émail dentaire, c'est-à-dire de la morphogénèse de la dent associées au déficit en hormone de croissance avec agénésie de l'adéno-hypophyse et interruption de la tige en sont un exemple.

M. Jacques BAZEX

Quels seraient les liens entre les anomalies du développement et la carcinogénèse (exemple de la névrome basocellulaire) ?

La grande diversité des phénotypes cellulaires produits par la crête neurale (cellules nerveuses, osseuses, neurones bipolaires et multipolaires, cellules à calcitonine, cellules adrénergiques des médullo-surrénales, pigmentaires, cartilagineuses), illustre que de nombreux tableaux pathologiques établis grâce à la combinatoire des divers phénotypes produits soient observés. La neurofibromatose, ou maladie de Recklinghausen et le syndrome de Gorlin en sont les exemples les plus démonstratifs car pouvant associer tumeurs bénignes, tumeurs malignes, dysplasies, malformations, anomalies sécrétoires, illustrant ainsi que la crête neurale puisse être génératrice dans le même registre de tumeurs malignes et des malformations. Dans cette optique, les liens entre anomalies du développement et carcinogénèse sont très étroits et constituent un domaine de recherche très prometteur.

M. Denys PELLERIN

Les travaux de Madame Le Douarin à Gérard Couly ont permis de rapporter à la migration des cellules de la crête neurale l'ensemble des anomalies morphologiques de la face et du cou jusqu'alors regroupées dans divers cadres syndromiques, mais également observées souvent isolées et relativement banales (fente labiale, syndrome du deuxième axe, pathologie thyroïdienne, etc.) et qui ne sont heureusement pas associées à une anomalie cérébrale. Ce fait conduit à souligner les problèmes éthiques qui peuvent surgir lors de la découverte prénatale de l'anomalie. Une assimilation trop hâtive ne risque-t-elle pas de conduire à une interruption médicale de grossesse alors qu'il s'agit en fait d'une anomalie relativement mineure et parfaitement curable par un geste chirurgical approprié ?

Chez le fœtus humain la mise en évidence par échographie d'une malformation faciale a un intérêt prédictif majeur : l'échographiste va devoir vérifier le reste des constituants de la tête : cerveau, yeux, capsule otique et canaux semi-circulaires. Dans la très grande majorité des anomalies faciales, il n'existe pas d'anomalie cérébrale et nerveuse associée. Mais dans 5 % des observations aujourd'hui, il existe des anomalies cérébrales morphologiques mêmes mineures.

Bases neurobiologiques de l'empreinte sérotoninergique pendant le développement postnatal

MOTS-CLÉS : DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT. CORTEX. SOURIS KNOCKOUT. TRANSPORTEURS DE LA SÉROTONINE. DÉPRESSION. ANXIÉTÉ.

Molecular and anatomical bases for the effects of serotonin during critical developmental periods

KEY-WORDS (Index Medicus) : CHILD DEVELOPMENT. CORTEX. MICE KNOCKOUT. SEROTONIN PLASMA MEMBRANE TRANSPORT PROTEINS. ANXIETY DISORDERS.

Patricia GASPARD *, Olivier CASES, Alexandra REBSAM, Lea STANKOVSKI.

RÉSUMÉ

Les systèmes sérotoninergiques centraux sont impliqués dans le contrôle d'une large gamme de comportements chez l'adulte. Des données expérimentales récentes chez l'animal ont montré que des modifications transitoires du métabolisme sérotoninergique pendant la vie postnatale induisent une vulnérabilité particulière aux comportements de type anxieux et de type dépressifs ainsi que des modifications des rythmes de sommeil. Les bases neurobiologiques de ces actions restent encore mal connues, mais elles pourraient impliquer des mécanismes similaires à ceux qui sont observés pendant le développement des cartes sensorielles. Ces systèmes ont servi de modèle pour comprendre comment la sérotonine influence l'organisation structurelle des circuits neuronaux. La carte somesthésique des rongeurs s'organise en modules clairement identifiés, formant le champ de tonneau. Cette structure se met en place pendant les premiers jours de la vie postnatale ; période pendant laquelle les neurones thalamiques sensoriels expriment des transporteurs de la sérotonine et des récepteurs de type 5-HT1B. L'analyse de mutants de ces molécules a montré que l'homéostasie sérotoninergique est étroitement contrôlée pendant cette période. L'excès de sérotonine perturbe la mise en place des projections thalamocorticales en modifiant la croissance et le branchement des axones. Des récepteurs pré-synaptiques de type 5-HT1b sont impliqués dans cet effet. Ces récepteurs contrôlent les taux d'AMP cyclique et peuvent ainsi moduler la réponse des axones à des molécules de guidage. Par ailleurs, la diminution des taux de sérotonine pendant ces périodes développementales retarde la maturation du cortex cérébral et module la mort cellulaire développementale. L'effet antiapoptotique de la sérotonine paraît être lié à l'activation de récepteurs 5-HT2. Ces modifications de la connectivité neuronale peuvent avoir des conséquences sur le comportement adulte des

* INSERM, U616, Paris, 75013, France. Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Institut du Fer à Moulin, 17, rue du Fer à Moulin, Paris, 75005.

Tirés à part : Professeur Patricia GASPARD, même adresse.

animaux et permettraient dans une certaine mesure d'expliquer comment des perturbations transitoires des taux de sérotonine peuvent donner lieu à des terrains anxieux ou dépressifs.

SUMMARY

Central serotonergic systems are implicated in a wide range of behaviours in adults. Recent evidence in animal models have shown that some of these effects could stem from the action of serotonin during development. Thus, changes in the balance of serotonin during critical developmental periods were shown to have long lasting consequences on different aspects of behaviour such as anxiety depression and sleep control. The neurobiological basis of these effects is still uncertain but could involve molecular and cellular mechanisms similar to those uncovered in sensory systems, during the refinement of the sensory maps. The somatosensory system of the mouse, the barrel field has been a particularly useful model in this respect because of its sharp topographical organization and well known development. In these systems we noted a transient capture of serotonin and expression of genes encoding monoamine transporters (SERT and VMAT2) in glutamatergic neurons. The use of mouse genetic models allowed us to determine that excess of 5-HT altered the normal development of the barrelfield, essentially by modulating thalamo-cortical axon terminal branching and pruning. This action is mediated via 5-HT1B receptors and could involve a negative regulation of cAMP mediated mechanisms. Altered regulation of cAMP in the growth cones modifies the response of axons to axon guidance molecules. Serotonin levels during sensitive periods of postnatal development also appears to control developmental cell death in the cerebral cortex, via 5-HT2 receptors and the depletion of serotonin considerably delays cortical growth. These studies unveiled some of the mechanisms involved in the action of serotonin during sensitive periods. Similar developmental mechanisms in the limbic neuronal circuits could underlie the altered emotional reactions that are observed in mice that incurred transient alterations of serotonin levels during sensitive periods.

INTRODUCTION

Les systèmes sérotoninergiques centraux sont impliqués dans une large gamme de comportements chez l'adulte. Le contrôle de l'humeur, du rythme veille sommeil et des états d'anxiété occupent une place de premier plan. En effet, la sérotonine est une cible majeure en psychopharmacologie : la majorité des antidépresseurs ciblent le transporteur de la sérotonine, et les agonistes sérotoninergiques ont des effets positifs sur certains syndromes d'anxiété pathologique.

Certains des effets de la sérotonine sont immédiats, mais d'autres en particulier sur l'humeur sont beaucoup plus lents pouvant nécessiter plusieurs semaines avant de montrer des effets bénéfiques. Ce délai a fait suggérer que des mécanismes de plasticité, plus lents à se mettre en route, sont à l'œuvre. Une autre notion qui a émergé au cours des dix dernières années est qu'une grande partie des effets de la sérotonine sur le comportement pourrait résulter de modifications pendant des périodes critiques du développement. Des modifications transitoires des taux de sérotonine pendant des périodes sensibles affectent la construction des réseaux de neurones, et par là même influencent le comportement adulte [1, 2]. Ainsi plusieurs

données expérimentales récentes ont permis de démontrer que l'excès transitoire de sérotonine, comme l'invalidation transitoire de certains récepteurs de la sérotonine aboutissait à des anomalies permanentes de la réactivité au stress [3], et des rythmes de sommeil [4]. Notre laboratoire s'est intéressé aux bases cellulaires des effets de la sérotonine pendant ces périodes sensibles en nous focalisant sur les systèmes modèles, que sont les cartes sensorielles. Le choix de ces systèmes était déterminé par la relative simplicité d'organisation des connexions anatomiques, et par l'existence d'une plasticité développementale bien répertoriée au niveau de ces systèmes pendant des périodes critiques du développement.

Dans cette revue nous résumerons ces travaux qui permettent de mieux comprendre comment la sérotonine peut avoir un effet déterminant pendant de courtes périodes du développement.

Les systèmes sérotoninergiques

Pour comprendre le rôle de la sérotonine pendant le développement, il faut rappeler où et quand elle est produite et sur quelles cibles moléculaires elle agit. Trois sources de production de la sérotonine sont identifiées : les cellules entérochromaffines du système nerveux entérique, qui produisent 80 % de la sérotonine du sang, les neurones du raphé qui sont la source unique de sérotonine dans le système nerveux central, et la glande pinéale où la sérotonine sert de précurseur à la mélatonine. Dans toutes ces cellules, la synthèse se fait à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel, hydroxylé en 5 hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase (TPH) [4]. Deux isoformes de TPH sont répertoriées chez les mammifères la TPH1 et TPH2 et trois isoformes chez le poisson zèbre [5]. La TPH1 est responsable de la synthèse de sérotonine dans la glande pinéale et les cellules entérochromaffines, tandis que la TPH2 est présente dans les neurones du raphé. La sérotonine produite est immédiatement captée et concentrée au niveau de vésicules sécrétoires (vésicules de différents types selon les cellules) par un transporteur vésiculaire des monoamines ou VMAT (une protéine transmembranaire qui échange un proton pour une molécule d'amine). Il existe deux transporteurs vésiculaires des monoamines, VMAT1 exprimé préférentiellement dans le système entérochromaffine et les surrénales, et VMAT2 qui est la forme prédominante dans le système nerveux central [6].

Ce sont ces paquets d'amines, stockés dans des vésicules, qui sont libérés au niveau des terminaisons neuronales par une exocytose calcium dépendante après dépolarisation membranaire. De plus, la sérotonine peut être libérée à partir du compartiment cytoplasmique par un mécanisme qui est partiellement indépendant des flux calciques.

La mise en place des voies de synthèse de sérotonine commence très précocement au cours de la vie embryonnaire (au jour embryonnaire 11 chez la souris) soit juste après la fermeture du tube neural. Le contrôle génétique de la production de sérotonine comporte une cascade de morphogènes, comme sonic hedgehog et les FGF, et de facteurs de transcription tels que Nkx2.2, Mash1, GATA2, Lmx1b, et

Pet1 [7,8, 9]. Pet1 est un facteur de transcription très particulier car il est exprimé exclusivement dans les neurones sérotoninergiques un jour avant l'apparition du phénotype sérotoninergique [10]. La perte de fonction du gène, entraîne une perte de 80 % des neurones sérotoninergique du raphé [11].

La sérotonine peut agir sur de multiples récepteurs spécifiques. Il existe une quinzaine de récepteurs sérotoninergiques bien caractérisés. Une majorité de ces récepteurs sont couplés aux protéines G : Gs, Gi ou Gq, permettant ainsi un vaste éventail d'actions possibles sur les cellules nerveuses ou somatiques. Un de ces récepteurs est un récepteur canal, le récepteur 5-HT3, permettant une action rapide de la sérotonine associé à une dépolarisation membranaire.

L'action de la sérotonine est terminée par deux mécanismes : – la recapture dans les neurones sérotoninergiques qui permet de recycler l'amine et – la dégradation. La recapture se fait par un transporteur à haute affinité, SERT, qui transporte la sérotonine contre des ions (Na⁺/Cl⁻). Dans le cerveau adulte ce transporteur est exprimé exclusivement dans les neurones sérotoninergiques [12]. Nous verrons plus loin qu'il est aussi exprimé dans des neurones non sérotoninergiques pendant le développement et dans des cellules somatiques non sérotoninergiques comme les plaquettes. La dégradation de la sérotonine se fait par une déamination oxydative essentiellement par la monoamine oxydase de type A, une enzyme mitochondriale qui est particulièrement, mais non exclusivement, enrichie dans les neurones catécholaminergiques [13].

Localisations transitoires de la sérotonine pendant le développement

Au cours du développement notre équipe a montré que la sérotonine s'accumulait dans des localisations inattendues : dans une sous population de cellules ganglionnaires de la rétine, dans des neurones des ganglions sensoriels, dans un noyau de relais auditif, le noyau olivaire supérieur, dans les neurones thalamocorticaux de relais sensoriels, certains noyaux hypothalamiques, et finalement dans des neurones pyramidaux de l'hippocampe et du cortex cingulaire [14, 15]. Ce phénomène de recapture de la sérotonine dans des cellules qui ne sont pas capables de produire l'amine est observable chez tous les mammifères qui ont été examinés jusqu'à présent, y compris chez l'homme au cours de la période embryonnaire [16, 17]. Il existe cependant une certaine variabilité des localisations transitoires de la sérotonine selon les espèces [17]. Dans toutes ces localisations, la sérotonine est transportée du milieu extracellulaire vers le cytoplasme avec une grande affinité. Ceci s'explique par une expression transitoire du gène codant pour le transporteur de la sérotonine et pour le transporteur vésiculaire des monoamines (de type VMAT2) dans ces populations neuronales [15, 18]. L'expression des transporteurs sérotoninergiques dans des neurones glutamatergiques obéit à un contrôle transcriptionnel différent de celui observé dans le raphé. De manière intéressante les hormones thyroïdiennes paraissent moduler l'expression de ces gènes : l'hypothyroïdie pendant la période néonatale prolonge l'expression transitoire des transporteurs de la sérotonine dans le thalamus et le cortex [19].

La capture de sérotonine dans les neurones glutamatergiques ressemble dans son principe et ses mécanismes fondamentaux à ce qui est connu de plus longue date dans les plaquettes. Les plaquettes concentrent la sérotonine sanguine, et sont capables de la libérer dans certaines conditions de stimulation [20, 21].

On ne connaît pas encore la fonction exacte de la recapture de sérotonine par les neurones au cours du développement. Il est possible que ces neurones soient capables de libérer la sérotonine de manière phasique, permettant de coordonner cette libération avec l'activité des neurones. Mais il est aussi possible, comme suggéré par divers modèles génétiques chez la souris [1] que la capture de sérotonine par ces neurones permette surtout d'éviter une saturation de récepteurs à protéine G au niveau des cellules en développement, la sur-stimulation de ces récepteurs pouvant être délétère.

L'influence morphogène de la sérotonine pendant le développement est assurée par de nombreux récepteurs. Le récepteur 5-HT_{2B} est sans doute l'un des récepteurs qui est exprimé le plus précocement dans tube neural et les dérivés de la crête neurale [22]. Dans ces cellules, il contrôle la prolifération et la migration cellulaire. Les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, de la même famille, sont exprimés plus tardivement et contrôlent la croissance neuritique et la survie neuronale. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} sont exprimés dans des neurones post-mitotiques au moment de la croissance axonale ; ces récepteurs sont couplés négativement à l'adénylate cyclase et contrôlent des processus de croissance neuritique et de synaptogénèse. De manière intéressante, ils sont exprimés transitoirement au niveau de nombreuses populations neuronales. Les récepteurs 5-HT₃ sont exprimés presque exclusivement dans des sous populations d'interneurones cérébraux. Ils sont exprimés précocement et pourraient contrôler la migration de ces cellules, bien qu'un tel effet n'a pas encore été démontré. Les récepteurs 5-HT₄, couplés positivement à l'adénylate cyclase, ont pour l'instant surtout été impliqués dans des régulations de l'expression de gène [23] et leur rôle spécifique pendant le développement n'est pas connu. Les données concernant le rôle développemental des autres récepteurs de la sérotonine, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇ restent encore plus fragmentaires.

Effets d'une augmentation des taux de sérotonine dans le développement des cartes sensorielles

Pour étudier le rôle développemental de la sérotonine, nous nous sommes focalisés sur les cartes sensorielles. Nous avons étudié plus particulièrement la carte somato-sensorielle des rongeurs, aussi appelée « champ de tonneau » qui présente l'avantage d'avoir une organisation très claire et facile à analyser. En effet, le cortex somesthésique des rongeurs ou champ de tonneau a une organisation en modules colonnaires facilement identifiables. La distribution de ces modules respecte la topographie de l'implantation des récepteurs en périphérie, l'ensemble dessinant une représentation du corps de l'animal, ou « *musculus* » (figure 1).

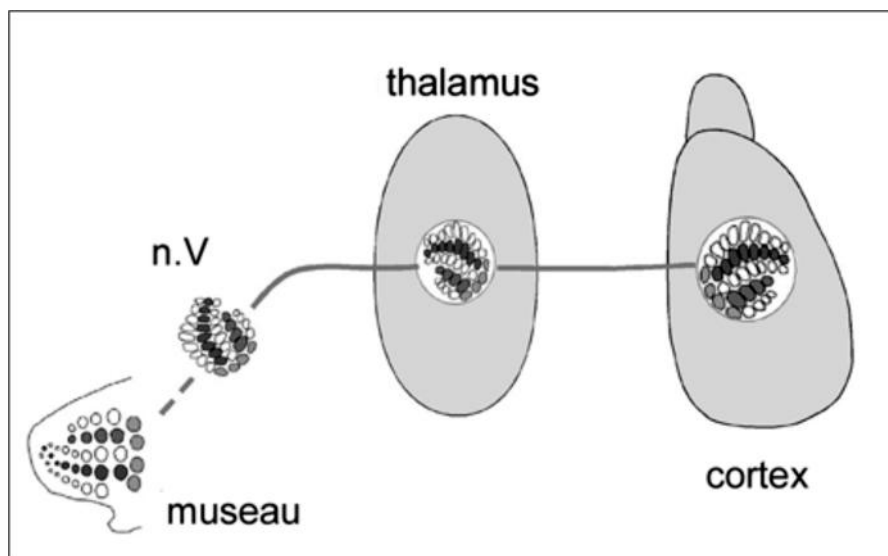


FIG. 1. — Le système modèle du champ de tonneau.

L'organisation du cortex somatosensoriel comporte des représentations topographiques des récepteurs périphériques, sous-tendues par des projections « point à point » des neurones sensoriels, à travers deux relais neuronaux, jusqu'au cortex cérébral. Une particularité de ce système chez les rongeurs, est une organisation en modules anatomofonctionnels qui correspondent à une unité fonctionnelle (vibrisse ou doigt). L'organisation de la représentation des vibrisses du museau, illustrée ci-dessus, est connue sous le nom de champ de tonneau.

Chaque unité fonctionnelle sensorielle, qu'il s'agisse d'une vibrisse du museau, ou des doigts de la patte, est représentée au sein d'un de ces modules en tonneaux, qui correspond à une colonne corticale fonctionnelle [24]. Au centre de chaque tonneau les arborisations des axones thalamiques correspondant à une vibrisse, forment un bouquet dense. En périphérie, les cellules réceptrices de la couche 4 orientent leurs dendrites vers le centre du tonneau (Figure 2). La formation de cette organisation dépend des afférences sensorielles : quand les récepteurs sensoriels sont lésés à la naissance, les tonneaux correspondants ne se forment pas et la représentation des récepteurs non lésés s'élargit [25]. Cette influence est limitée dans le temps et une lésion plus tardive ne modifie pas la structure des tonneaux [25-27]. Pendant cette période sensible, les transporteurs de la sérotonine sont exprimés dans les neurones thalamiques, qui capturent la sérotonine. Ces neurones expriment aussi transitoirement des récepteurs de la sérotonine, les récepteurs 5-HT1B [28] et l'adénylate cyclase calcium sensible de type 1 [29].

Chez des souris déficientes pour le gène de la monoamine oxydase A (MAOA) qui ont des taux très élevés de sérotonine pendant la période néonatale, nous avons montré que l'excès de sérotonine avait un effet délétère et empêchait la formation des

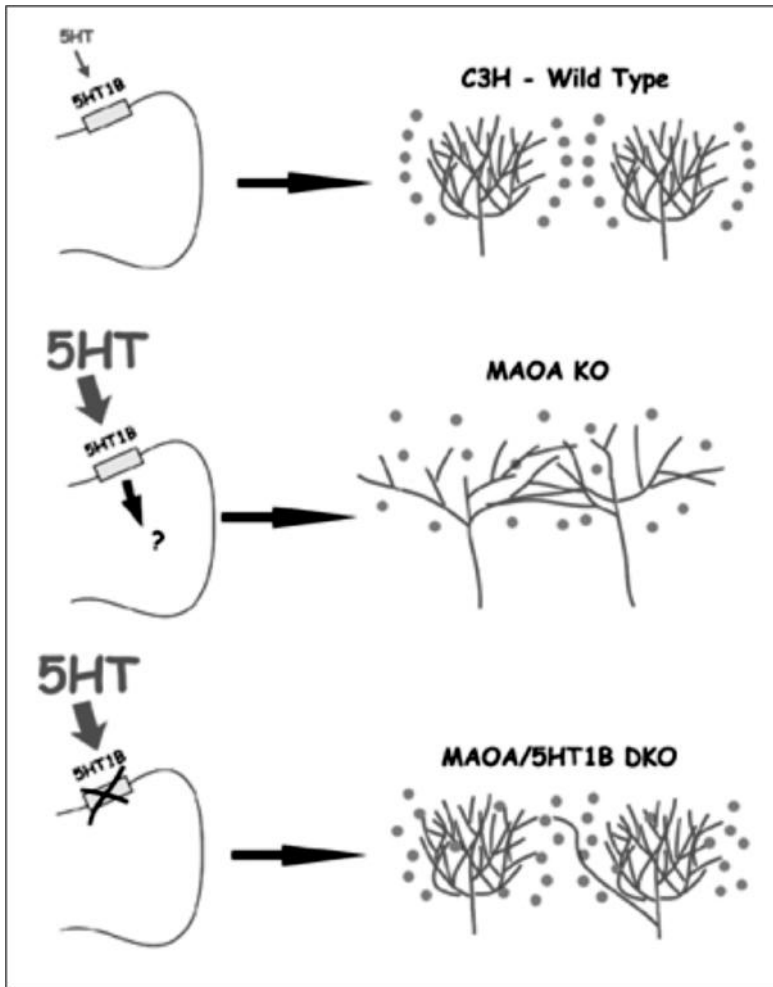


FIG. 2. — Effet de la sérotonine et du récepteur 5-HT1B sur le développement ces connexions thalamocorticales.

En situation normale, la sérotonine a un effet modulateur sur les neurones thalamocorticaux, qui s'organisent en bouquets (traits rouges) entourés des neurones de la couche 4 du cortex (points verts)

— Quand la sérotonine s'accumule à l'excès (inhibition de la monoamine oxydase A ou du transporteur de la sérotonine), les axones thalamocorticaux maintiennent des branches exubérantes, et forment moins de branches ; les cellules corticales ne s'organisent plus en modules pour former des modules fonctionnels.

— Quand la sérotonine est présente en excès alors que le récepteur 5-HT1b est inactif, l'organisation des axones thalamocorticaux est normalisée. Indiquant que l'effet de la sérotonine sur le branchement des axones est transmise par ce récepteur présynaptique. Ces effets sont vraisemblablement liés à une diminution des taux d'AMPC dans les axones pendant le développement.

modules en tonneau [30]. L'origine de cette anomalie, a pu être liée à un effet sur le branchement des axones thalamocorticaux, et sur l'élimination de projections exubérantes. En effet, les axones thalamocorticaux ont d'abord une distribution légèrement exubérante au niveau de leur cible corticale, et la constitution de modules se fait par l'addition de nouvelles branches axonales et l'élimination de branches axonales mal positionnées [31-33]. En utilisant des souris doublement mutantes pour la MAOA et pour le récepteur 5-HT1B, nous avons pu montrer que le récepteur 5-HT1B jouait un rôle important dans ces remaniements des terminaisons axonales [33, 34] (figure 2). Ainsi, la dérégulation des taux de sérotonine perturbe le raffinement de la carte sensorielle, la rendant moins précise. Un phénotype très similaire est observé chez des mutants déficients pour le gène de l'adénylate cyclase 1 (AC1) [35], suggérant que le récepteur 5-HT1b et AC1 convergent sur une même voie de signalisation. Très récemment, notre équipe a pu montrer que l'AC1 était impliqué dans la réponse des axones à des molécules de guidage répulsif, les ephrines [36]. Les axones des cellules ganglionnaires de la rétine répondent à l'application d'ephrine A5 par une rétraction de leurs axones. En l'absence d'AC1, cette réponse est modifiée, et les axones ne se rétractent pas. Comme les cellules ganglionnaires de la rétine ont des propriétés moléculaires très similaires à celles des axones thalamocorticaux, on peut postuler que des mécanismes similaires sont à l'œuvre dans les deux systèmes.

Ainsi les données expérimentales actuelles suggèrent le scénario suivant (figure 2) : la présence de sérotonine en excès dans le milieu extracellulaire, stimulerait de manière tonique les récepteurs 5-HT1B, inhibant la production d'AMPc dans les axones, et cette diminution d'AMPc affecterait la croissance et la rétraction de branches axonales en modulant la réponse à des molécules de guidage comme les ephrines.

Ce mécanisme permettrait d'expliquer aussi pourquoi l'absence de sérotonine ou de récepteur 5-HT1B a relativement peu d'effet sur le développement du champ de tonneau. Dans ce cas, en effet, les taux d'AMPc dans les terminaisons axonales ne sont pas diminués. L'absence de 5-HT et donc de modulation négative de l'AMPc par le récepteur 5-HT1B pourrait être facilement compensée par d'autres récepteurs couplés aux protéines Gi, tels que des récepteurs qui ont le même type de couplage (GABAb, adénosine, ou cannabinoïdes).

Effets trophiques de la sérotonine pendant les premières semaines de vie néonatale

Les conséquences d'une déplétion en sérotonine sont plus nets dans d'autres processus de développement que le raffinement des cartes. La 5-HT a ainsi un effet sur la prolifération cellulaire et la mort cellulaire développementale. Plusieurs données pharmacologiques *in vitro* ont montré un effet anti-apoptotique de la sérotonine sur des cultures neuronales primaires [37]. *In vivo*, l'effet le plus net est sur le développement cardiaque : l'absence de récepteur 5-HT2B augmente de manière significative la mort cellulaire aboutissant à une atrophie cardiaque [38]. Les cellules du

myocarde, comme les neurones ne sont plus capables de se diviser après leur différenciation terminale. Cette sortie du cycle mitotique est une étape pendant laquelle ces cellules sont dépendantes de facteurs trophiques pour leur survie, et la sérotonine paraît être un facteur important. Dans les tissus périphériques comme les vaisseaux, la sérotonine favorise la prolifération cellulaire.

Dans le système nerveux central, nous avons étudié un modèle de déplétion de sérotonine qui est l'invalidation du gène du transporteur vésiculaire des monoamines central, VMAT2. L'absence de stockage vésiculaire provoque une dégradation très rapide des monoamines dans les neurones qui les produisent, et a comme conséquence une baisse très importante des taux de catécholamines et de sérotonine dans le cerveau. Les animaux ne survivent pas au-delà de 4 à 5 jours, mais une analyse de leur cerveau pendant la période périnatale a montré une augmentation importante de la mort cellulaire développementale dans de nombreuses structures comme l'hippocampe et le cortex cingulaire. De manière intéressante cette mort cellulaire est corrigée dans le cortex cingulaire antérieur par des agonistes sérotoninergiques de type 5-HT₂. Les mécanismes responsables de la mort cellulaire en l'absence de sérotonine ont été reliés à une altération de l'expression de la molécule antiapoptotique (Bclx₋) dans le cortex cérébral [39].

L'effet trophique de la sérotonine pourrait être encore plus marqué pendant des étapes précoces du développement embryonnaire, au moment de la fermeture du tube neural. A ces stades précoces la sérotonine provient de la mère et des modèles de déplétion de sérotonine maternelle, par invalidation de la tryptophane hydroxylase 1 ont clairement montré l'effet trophique de la sérotonine pendant la période précédant l'apparition des neurones sérotoninergiques de l'embryon [40].

Implications pour le contrôle du comportement

Quelles sont les implications fonctionnelles et physiopathologiques de l'empreinte sérotoninergique pendant le développement ?

Dans la dépression, de nombreux arguments suggèrent une diminution de la fonction sérotoninergique [41, 42], une notion qui est confortée récemment par des données de génétique humaine. Des variations des gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme sérotoninergique ont été associées à des terrains anxieux-dépressifs. Il existe un polymorphisme des promoteurs qui régulent les taux d'expression du transporteur de la sérotonine [43, 44] et de la MAOA [45], deux molécules importantes dans le contrôle de l'homéostasie de la sérotonine. Certains polymorphismes de la MAOA et du SERT prédisposeraient, en fonction de l'environnement rencontré pendant l'enfance et l'adolescence, à des comportements pathologiques et au développement de terrains susceptibles à la dépression [44-46]. Citons aussi les polymorphismes du gène responsable de la synthèse de la sérotonine dans le cerveau, la tryptophane hydroxylase associés avec des formes familiales de dépression [46], et la découverte récente d'une mutation du gène de la tryptophane

hydroxylase 2, dans une famille présentant des formes de dépression unipolaire [47]. Dans les modèles murins affectant le métabolisme de la sérotonine, les modifications de la réactivité des animaux au stress sont très fréquentes [2, 42]. Des observations analogues ont été faites chez des primates non humains, là aussi avec une interaction entre le risque génétique et l'environnement : un stress néonatal comme la séparation maternelle interagissant avec le génotype (polymorphisme du gène SERT) [48]. De manière intéressante une perturbation transitoire des taux de sérotonine, soit dans le sens d'un excès, après invalidation de la fonction du SERT, soit dans le sens d'une perte de fonction, comme c'est le cas dans l'invalidation conditionnelle des récepteurs 5-HT_{1A}, est suffisant pour modifier de manière durable la réactivité au stress chez les animaux adultes [49, 50]. De la même manière des perturbations développementales transitoires de la sérotonine entraînent des modifications de l'équilibre veille sommeil [3].

L'effet des antidépresseurs sur la plasticité neuronale adulte est une autre implication intéressante du rôle développemental de la sérotonine. En effet, il a été montré récemment que l'un des mécanismes d'action des antidépresseurs est une influence positive des agonistes sérotoninergiques comme la fluoxétine, sur la neurogénèse dans l'hippocampe adulte. Cette action paraît coïncider avec l'effet de la sérotonine sur le contrôle de l'humeur, et d'après certaines expériences chez la souris, l'effet bénéfique des antidépresseurs requiert l'existence d'une neurogénèse adulte [50]. L'ensemble de ces données suggère donc que la sérotonine joue un rôle important au cours de certaines pathologies neuropsychiatriques en contrôlant des processus développementaux comme la croissance et la maturation des neurones, et par des effets anti-apoptotiques tels que nous les avons détectés dans le cerveau en développement.

A l'inverse, dans les comportements de dominance sociale et d'agressivité, c'est une augmentation de la sérotonine qui a été le plus souvent rapportée. C'est ainsi le cas de mutations du gène de la MAOA chez l'homme. Dans la famille Hollandaise, la perte de fonction de la MAOA a été comélée, avec des élévations importantes de la sérotonine sérique. Les patients de cette famille présentaient un comportement de violence impulsive et de retard mental qui se transmettait aux mâles de la famille [51]. Il s'agit d'un cadre pathologique rare car il n'y a pas eu d'autres cas rapportés depuis. Cependant, des données sur le polymorphisme de la MAOA suggèrent une association possible entre certains variants génétiques et des comportements délictueux quand le contexte environnemental est aussi pris en compte [52]. De manière intéressante, dans des modèles murins de délétion du gène de la MAOA, un comportement d'agressivité a été observé [53] et des données non publiées d'Isabelle Seif et collaborateurs suggèrent qu'il existe une base développementale de ces anomalies du comportement.

CONCLUSION

La sérotonine module de nombreuses facettes de la construction des réseaux neuronaux, depuis des effets sur la croissance axonale et dendritique jusque des

effets sur la mort cellulaire et la prolifération cellulaire. Il reste encore beaucoup de chemin à faire pour comprendre comment ces effets cellulaires sur le développement des neurones pourront être reliés aux conséquences comportementales chez l'animal, en particulier en ce qui concerne des comportements complexes comme le contrôle émotionnel ou l'agressivité. La démonstration la plus claire des effets de la sérotonine a pour l'instant été effectuée sur les systèmes sensoriels qui n'ont que des liens très indirects avec les effets comportementaux rapportés. Ils pourraient cependant servir d'exemple pour aborder le rôle de la sérotonine sur la construction d'autres systèmes comme le système limbique impliqués dans le contrôle émotionnel. Ces circuits neuronaux seront beaucoup plus complexes à analyser, mais on peut raisonnablement penser que des mécanismes cellulaires similaires seront en jeu. De telles données et des études fonctionnelles plus fines permettront alors de mieux expliquer comment des altérations de l'homéostasie sérotoninergique pendant des périodes sensibles de développement, ont des conséquences durables sur certains comportements chez l'adulte. Cette compréhension est importante au plan physiopathologique, car ces effets pourraient être impliqués dans le terrain à risque de maladies psychiatriques telles que la dépression et certains états d'anxiété pathologique. Ces éléments sont aussi importants à éclaircir dans le débat actuel sur des dangers possibles de l'administration d'antidépresseurs au cours de la grossesse ou pendant l'enfance.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GASPARD P., CASES O., MAROTEAUX L. — The developmental role of serotonin : news from mouse molecular genetics. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003, 4, 1002-1012.
- [2] GROSS C., HEN R. — The developmental origins of anxiety, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, 5, 545-552.
- [3] ALEXANDRE C., POPA D., FABRE V., BOVALI S., VENAULT P., LESCH K.P., HAMON M., ADRIEN J. — Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behaviour in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *J. Neurosci.*, 2006, 26, 5554-5564.
- [4] HAMON M., GLOWINSKI J. — Regulation of serotonin synthesis *Life Sci.*, 1974, 15, 1533-1548.
- [5] BELLIPANNI G., RINK E., BALLY-CUIF L. — Cloning of two tryptophan hydroxylase genes expressed in the diencephalon of the developing zebrafish brain. *Gene Expr. Patterns*, 2002, 2, 251-256.
- [6] ERICKSON J.D., SCHAFER M.K., BONNER T.I., EIDEN L.E., WEIHE E. — Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 1996, 93, 5166-5171.
- [7] DING Y.Q., MARKLUND U., YUAN W., YIN J., WEGMAN L., ERICSON J., DENERIS E., JOHNSON R.L., CHEN Z.F. — *Lmx1b* is essential for the development of serotonergic neurons. *Nat. Neurosci.*, 2003.
- [8] CRAVEN S.E., LIM K.C., YE W., ENGEL J.D., DE S.F., ROSENTHAL A. — *Gata2* specifies serotonergic neurons downstream of sonic hedgehog, *Development*, 2004, 131, 1165-1173.

- [9] PATTYN A., SIMPLICIO N., VAN DOORNINCK J.H., GORIDIS C., GUILLEMET F. BRUNET J.F. — Ascl1/Mash1 is required for the development of central serotonergic neurons, *Nat. Neurosci.*, 2004, 7, 589-595.
- [10] HENDRICKS, T.J., FRANCIS, N., FYODOROV D.J. & DENERIS E.S. — The ETS domain factor Pet-1 is an early and precise marker of central 5-HT neurons and interacts with a conserved element in serotonergic genes. *J. Neurosci.*, 1999, 19, 10348-10356.
- [11] HENDRICKS T.J., FYODOROV D.J., WEGMAN L.J., LELUTIU N.B., PEHEK E.A., YAMAMOTO B., SILVER J., WEEBER E.J., SWEATT J.D., DENERIS E.S. — pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behaviour. *Neuron*, 2003, 37, 233-247.
- [12] BLAKELY R.D., DE FELICE L.J., HARTZELL H.C. — Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J. Exp. Biol.*, 1994, 196, 263-281.
- [13] VITALIS T., ALVAREZ C., CHEN K., SHIN J. C., GASPAR P., CASES O. — Developmental expression pattern of monoamine oxidases in sensory organs and neural crest derivatives. *J. Comp Neurol.*, 2003, 464, 392-403.
- [14] CASES O., LEBRAND C., GIROS B., VITALIS T., DE MAEYER E., CARON M.G., PRICE D.J., GASPAR P., SEIF I. — Plasma membrane transporters of serotonin, dopamine, and norepinephrine mediate serotonin accumulation in atypical locations in the developing brain of monoamine oxidase A knock-outs. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 6914-6927.
- [15] LEBRAND C., CASES O., WEHRLE R., BLAKELY R.D., EDWARDS R.H., GASPAR P. — Transient developmental expression of monoamine transporters in the rodent forebrain. *J. Comp Neurol.*, 1998, 401, 506-524.
- [16] VERNEY C., LEBRAND C., GASPAR P. — Changing distribution of monoaminergic markers in the developing human cerebral cortex with special emphasis on the serotonin transporter. *Anatomical Record*, 2002, 267, 87-93.
- [17] LEBRAND C., GASPAR P., NICOLAS D., HORNING J.P. — Transitory uptake of serotonin in the developing sensory pathways of the common marmoset. *J. Comp Neurol.*, 2006, 499, 677-689.
- [18] HANSSON S.R., MEZEY E., HOFFMAN B.J. — Serotonin transporter messenger RNA in the developing rat brain : early expression in serotonergic neurons and transient expression in non-serotonergic neurons. *Neuroscience*, 1998, 83, 1185-1201.
- [19] AUSO E., CASES O., FOUQUET C., CAMACHO M., GARCIA-VELASCO J.V., GASPAR P., BERBEL P. — Protracted expression of serotonin transporter and altered thalamocortical projections in the barrelfield of hypothyroid rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 14, 1968.
- [20] DA P.M., CESURA A.M., LAUNAY J.M., RICHARDS J.G. — Platelets as a model for neurones ? *Experientia*, 1988, 44, 115-126.
- [21] MAURER-SPUREJ E. — Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases : a platelet connection. *Cell Mol. Life Sci.*, 2005, 62, 159-170.
- [22] CHOI, D.S., WARD, S.J., MESSADDEQ, N., LAUNAY, J.M., MAROTEAUX L. — 5-HT2B receptor-mediated serotonin morphogenetic functions in mouse cranial neural crest and myocardiac cells. *Development*, 1997, 124, 1745-1755.
- [23] CONDUCTIER G., DUSTICIER N., LUCAS G., COTE F., DEBONNEL G., DASZUTA A., DUMUIS A., NIEOULLON A., HEN R., BOCKAERT J. *et al.* — Adaptive changes in serotonin neurons of the raphe nuclei in 5-HT(4) receptor knock-out mouse *Eur. J. Neurosci.*, 2006, 24, 1053-1062.
- [24] WOOLSEY T.A., VAN DER LOOS H. — The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI), of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.*, 1970, 17, 205-242.
- [25] WOOLSEY T.A., WANN J.R. — Areal changes in mouse cortical barrels following vibrissal damage at different postnatal ages. *J. Comp. Neurol.*, 1976, 170, 53-66.

- [26] VAN DER LOOS H. — Structural changes in the cerebral cortex upon modification of the periphery : barrels in somatosensory cortex *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 1977, 278, 373-376.
- [27] REBSAM A., SEIF I., GASPARD P. — Dissociating barrel development and lesion-induced plasticity in the mouse somatosensory cortex. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 706-710.
- [28] BENNETT-CLARKE C.A., LESLIE M.J., CHIAIA N.L., RHOADES R.W. — Serotonin 1B receptors in the developing somatosensory and visual cortices are located on thalamocortical axons *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1993, 90, 153-157.
- [29] NICOL X., MUZERELLE A., RIO J.P., METIN C., GASPARD P. — Requirement of adenylate cyclase 1 for the ephrin-A5-dependent retraction of exuberant retinal axons. *J. Neurosci.*, 2006, 26, 862-872.
- [30] CASES O., VITALIS T., SEIF I., DE MAEYER E., SOTELO C., GASPARD P. — Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A- deficient mice : role of a serotonin excess during the critical period. *Neuron*, 1996, 16, 297-307.
- [31] SENET S.L., WOOLSEY T.A. — Growth of thalamic afferents into mouse barrel cortex. *Cereb. Cortex*, 1991, 1, 308-335.
- [32] CATALANO S.M., ROBERTSON R.T., KILLACKEY H.P. — Rapid alteration of thalamocortical axon morphology follows peripheral damage in the neonatal rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1995, 92, 2549-2552.
- [33] REBSAM A., SEIF I., GASPARD P. — Refinement of thalamocortical arbors and emergence of barrel domains in the primary somatosensory cortex : a study of normal and monoamine oxidase a knock-out mice. *J. Neuro.*, 2002, 22, 8541-8552.
- [34] SALICHON N., GASPARD P., UPTON A.L., PICAUD S., HANOUN N., HAMON M., DE MAEYER E.E., MURPHY D.L., MOSSNER R., LESCH K.P. *et al.* — Excessive Activation of Serotonin (5-HT, 1B Receptors Disrupts the Formation of Sensory Maps in Monoamine Oxidase A and 5-HT Transporter Knock-Out Mice. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 884-896.
- [35] WELKER E., RMSTRONG-JAMES M., BRONCHTI G., OUREDNIK W., GHEORGHITA-BAECHLER F., DUBOIS R., GUERNSEY D.L., VAN DER L.H., NEUMANN P.E. — Altered sensory processing in the somatosensory cortex of the mouse mutant barrelless. *Science*, 1996, 271, 1864-1867.
- [36] NICOL X., VOYATZIS S., MUZERELLE A., NARBOUX-NÈME N., SÜDHOF T., MILES R., GASPARD P. — cAMP oscillations and retinal activity are permissive for ephrin-signalling during the establishment of the retinotopic map. *Nat. Neurosci.* 2007.
- [37] DOOLEY A.E., PAPPAS I.S., PARNAVELAS J.G. — Serotonin promotes the survival of cortical glutamatergic neurons *in vitro*. *Exp. Neurol.*, 1997, 148, 205-214.
- [38] NEBIGIL C.G., CHOI D.S., DIERICH A., HICKEL P., LE MEUR M., MESSADDEQ N., LAUNAY J.M., MAROTEAUX L. — Serotonin 2B receptor is required for heart development *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 9508-9513.
- [39] STANKOVSKI L., ALVAREZ C., OUMET T., VITALIS T., EL HACHIMI H., PRICE D., DENERIS E., CASES O. — Developmental cell death is enhanced in the cerebral cortex of mice lacking the brain vesicular monoamine transporter. *J. Neurosci.*, 2007, 27, 15-1324.
- [40] COTE F., FLIGNY C., BAYARD E., LAUNAY J.M., GERSHON M.D., MALLET J., VODJANI G. — Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 2007, 104, 329-334.
- [41] LANFUMEY L., HAMON M. — Neurobiology of depression : new data *Thérapie*, 2005, 60, 431-440.
- [42] BERTON O., NESTLER E.J. — New approaches to antidepressant drug discovery : beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006, 7, 137-151.

- [43] LESCH K.P., BENDEL D., HEILS A., SABOL S.Z., GREENBERG B.D., PETRI S., BENJAMIN J., MULLER C.R., HAMER D.H., MURPHY D.L. — Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996, 274, 1527-1531.
- [44] LESCH K.P., MOSSNER R. — Genetically driven variation in serotonin uptake : is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders ? *Biol. Psychiatry*, 1998.
- [45] CASPI A., SUGDEN K., MOFFITT T.E., TAYLOR A., CRAIG I.W., HARRINGTON H., MCCLAY J., MILL J., MARTIN J., BRAITHWAITE A. *et al.* — Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, 301, 386-389.
- [46] BELLIVIER F., LEBOYER M., COURTET P., BURESI C., BEAUFILS B., SAMOLYK D. *et al.* — Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998, 55, 33-37.
- [47] ZHANG X., BEAULIEU J.M., GAINETDINOV R.R., CARON M.G. — Functional polymorphisms of the brain serotonin synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-2. *Cell Mol. Life Sci.*, 2006, 63, 6-11.
- [48] BARR C.S., NEWMAN T.K., SHANNON C., PARKER C., DVOSKIN R.L., BECKER M. L., SCHWANDT M., CHAMPOUX M., LESCH K.P., GOLDMAN D. *et al.* — Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques *Biol. Psychiatry*, 2004, 55, 733-738.
- [49] ANSORGE M.S., ZHOU M., LIRA A., HEN R., GINGRICH J.A. — Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice, *Science*, 2004, 306, 879-881.
- [50] SANTARELLI L., SAXE M., GROSS C., SURGET A., BATTAGLIA F., DULAWA S., WEISSTAUB N., LEE J., DUMAN R., ARANCIO O. *et al.* — Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 2003, 301, 805-809.
- [51] BRUNNER H.G., NELEN M., BREAKEFIELD X.O., ROPERS H.H., VAN OOST B. — A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A *Science*, 1993, 262, 578-580.
- [52] CASPI A. — Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children *Science*, 2003, 297, 851.
- [53] CASES O., SEIF I., GRIMSBY J., GASPAR P., CHEN K., POURNIN S., MULLER U., AGUET M., BABINET C., SHIH J.C. — Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA, *Science*, 1995, 268, 1763-1766.

DISCUSSION

M. Henri KORN

Quelle est la contribution de l'AMP cyclique (AMPc) dans les phénomènes que vous décrivez ? Je pense, en vous posant cette question au rôle de l'AMPc sur l'apprentissage chez l'Aplysie.

Les phénomènes 5-HT1B dépendants que nous avons décrits, impliquent une signalisation par l'AMPc : en stimulant le récepteur 5-HT1b on diminue le signal AMPc. Nous avons par ailleurs pu voir de manière très claire, que l'AMPc était nécessaire à la signalisation par les ephrines. On peut donc penser que l'excès de sérotonine, inhibe de

manière importante l'AMPC dans les cônes de croissance, et cette signalisation perturbe à son tour le guidage. Mais le récepteur 5-HT1B a aussi d'autres cibles comme les canaux calciques et potassiques, l'action sur ces canaux paraît être responsable d'une inhibition présynaptique, et d'une diminution de la probabilité de libération synaptique. La contribution exacte de ces différentes voies de signalisation n'a pas encore pu être établie. De manière très intéressante les phénomènes que nous décrivons dans les neurones en développement chez les mammifères ont beaucoup de points communs avec ceux décrits chez l'aplysie. Il s'agit d'événements pré-synaptiques, qui impliquent la sérotonine, et l'AMPC, et pour lesquels le contrôle temporel du signal a son importance. Mais les mécanismes ne sont pas superposables : chez l'aplysie, la stimulation par la sérotonine augmente l'AMPC qui agit en modulant l'activité transcriptionnelle, alors que dans le système rétinotectal et thalamocortical nous observons plutôt des effets de signalisation rapide.

COMMUNICATION

Monoxyde de carbone et cœur : des effets univoques ?

MOTS-CLÉS : CŒUR. INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE. STRESS OXYDATIF. VASOCONSTRICTION MONOXYDE D'AZOTE.

Carbon monoxide and the heart : unequivocal effects ?

KEY-WORDS (Index Medicus) : HEART. CARBON MONOXIDE POISONING. OXIDATIVE STRESS. VASOCONSTRICTION. NITRIC OXIDE.

Francis WATTEL *, Raphaël FAVORY, Steve LANCEL, Rémi NEVIÈRE et Daniel MATHIEU

RÉSUMÉ

Il est reconnu depuis longtemps qu'il existe au cours des intoxications par monoxyde de carbone des manifestations cardiaques sous la forme de troubles du rythme, de signes d'ischémie myocardique et d'insuffisance cardiaque. L'origine de ces troubles est couramment attribuée à l'hypoxie tissulaire induite par la fixation du CO sur l'hémoglobine et aux troubles de l'oxygénation cellulaire par la fixation du monoxyde de carbone sur la myoglobine et le cytochrome Aa3. Un modèle expérimental d'intoxication au CO chez le rat, utilisant une préparation de cœur isolé perfusé, montre que le CO pouvait avoir un effet d'augmentation de la contractilité myocardique. Cependant, cette augmentation de contractilité survient en même temps qu'apparaît une vasoconstriction coronaire. La cellule myocardique se trouve ainsi exposée au risque d'un déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène ce qui dans la situation d'un organisme entier intoxiqué au CO peut précipiter l'hypoxie myocardique et ses conséquences. Pour la première fois, au niveau myocardique, une dysfonction endothéliale impliquant les voies du NO est prouvée et la toxicité cardiaque du CO pourrait faire intervenir un stress oxydatif avec formation de peroxynitrite probablement par déplacement du NO par le CO de ses sites de fixation héminiques, associée à une baisse relative de l'activité de la guanylate cyclase, par un effet agoniste partiel du CO par rapport au NO, entraînant une baisse du GMP cyclique et donc une vasoconstriction relative et une augmentation de l'AMP cyclique expliquant l'augmentation de contractilité myocardique.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Boulevard du Pr Leclercq, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex — email : f-wattel@chru-lille.fr

Tirés à part : Professeur Francis WATTEL, même adresse

Article reçu le 30 mai 2006, accepté le 9 octobre 2006

SUMMARY

Carbon monoxide is the leading cause of fatal poisoning in many countries. At least two mechanisms of CO toxicity are currently recognized : carboxyhemoglobin formation and CO binding to haeme proteins such as mitochondrial cytochrome C oxidase and myoglobin. However, a growing body of evidence also suggests interference with NO pathways such as nitrosative stress and peroxynitrite formation. Cardiac manifestations of CO poisoning include myocardial ischemia, cardiogenic pulmonary edema, and arrhythmias. Their pathophysiology is unclear, and conflicting observations have been made in animal models, with either an improvement or a deterioration of cardiac function. We therefore explored the functional effects of CO on isolated perfused rat hearts. Materials and methods : conscious adult rats were intoxicated with various concentrations of CO in a closed chamber for 90 minutes. Cardiac function was assessed on isolated perfused hearts, along with dose-response, calcium sensitivity and pharmacological studies. Simultaneous biological studies included iNOS Western blot, plasma nitrate assay and high-resolution respirometry. Results : cardiac function was improved by CO exposure, as shown by the dP/dt_{max} ratio, reflecting a rise in coronary perfusion pressure, at concentrations as low as 100 ppm ; these effects plateaued after 250 ppm and lasted for 96 hours. No change in mean arterial pressure or cardiac frequency occurred. Cardiac rhythm disturbances occurred immediately and lasted until 3 hours of reoxygenation. Calcium sensitivity was increased. Vasoreactivity was also modified, with a decreased response to acetylcholine and to an NO donor. Beta-blockade and NO synthase inhibition with L-NAME had no preventive effect. In contrast, N-acetylcysteine and FeTPPS, a peroxynitrite decomposition catalyst, partially prevented the increase in contractility, without affecting coronary pressure. Interestingly, ODQ, a guanylate cyclase inhibitor, had no preventive effect, but when given alone it led to an increase in contractility and coronary pressure. Protein expression of iNOS increased as early as 24 hours and peaked at 96 hours. Plasma nitrate levels were slightly increased. High-resolution respirometry showed marked inhibition of cytochrome C oxidase at H3 but not at later times. Discussion : mechanism of cardiac toxicity could be explained as follows : — Nitrosative stress, due to peroxynitrite formation but without NO formation may occur as in cerebral CO toxicity. That could explain in part the increase in contractility in this model. It may act by increasing cardiac fiber calcium sensitivity. — Considering the vasoreactivity partial loss, CO may act as a partial guanylate cyclase agonist, that may explain disequilibrium in GMPc/AMPc pathway, leading to an increase in AMPc levels and therefore in enhanced contractility. — For the first time in the heart, NO related endothelium dysfunction has been proved in a CO poisoning animal model. NO pathways are incriminated. Endothelium dysfunction seems to trigger coronary vasoconstriction and increase of cardiac function. In the context of cellular hypoxia as demonstrated here, it could explain ischemic situation in vivo and all its detrimental consequences.

INTRODUCTION

Trompeuse, fréquente et souvent grave, l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) demeure, malgré des efforts croissants de prévention, la première cause de décès d'origine toxique dans les pays occidentaux [1-3]. Depuis toujours, elle est essentiellement diagnostiquée par ses manifestations neurologiques. A côté, il a été reconnu depuis longtemps l'existence de morts subites, de troubles du rythme

graves, de défaillances circulatoires aiguës, d'œdèmes pulmonaires et de dysfonction myocardique.

Si les séquelles neurologiques font la gravité à long terme de l'intoxication, l'atteinte cardiaque en fait, pour grande part le pronostic vital, à court terme. Or la physiopathologie de cette atteinte est encore mal caractérisée et l'efficacité de l'oxygénothérapie sur ces manifestations cardiaques n'est pas clairement authentifiée.

Après la description des manifestations cardiocirculatoires de l'intoxication au CO, le rappel des mécanismes à l'origine de l'atteinte cardiaque, sera exposé l'apport d'un modèle expérimental de cœur isolé/perfusé et de l'étude des cardiomyocytes après intoxication au CO, pour la compréhension et la prise en charge des manifestations observées.

ASPECTS CLINIQUES DE L'ATTEINTE CARDIAQUE AU COURS DE L'INTOXICATION AU CO

La cardiotoxicité du CO est retrouvée à la fois chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique antérieure, sensibles à des taux très faibles de CO [4, 5] et chez le patient en bonne santé [6,8]. Les arythmies cardiaques représentent la cause principale de la mortalité liée aux intoxications au CO [4].

— Symptômes :

Les signes cliniques les plus fréquents consistent en une tachycardie, une arythmie, une hypotension, un choc cardiogénique, un arrêt cardiocirculatoire, un œdème pulmonaire. Dans une série de 1 850 cas d'intoxications au CO recueillies sur quatre ans ont été recensés 120 patients présentant un OAP, soit dans 6,5 % des cas. L'étiologie était hémodynamique dans 77 % des cas, lésionnelle (toxicité du CO ou inhalation de liquide gastrique) dans les autres [3].

— Anomalies électrocardiographies et troubles du rythme

Les anomalies ECG constatées lors des intoxications au CO sont rapportées dans une proportion de 40 à 60 % des cas. L'observation d'arythmies et de modifications de la repolarisation ventriculaire ne dépendent pas du taux d'HbCO. Des taux d'HbCO de l'ordre de 6 %, chez des patients non-fumeurs, porteurs de cardiopathie ischémique, augmentent la fréquence et la gravité des arythmies ventriculaires à l'effort [9]. Il existe parfois un intervalle libre entre l'intoxication au CO et l'apparition des anomalies ECG et il semble que la durée de l'exposition conditionne dans le même sens la durée des anomalies ECG quand elles sont présentes. La durée des anomalies ECG peut être courte ou prolongée. Les ischémies myocardiques n'ont une traduction électrocardiographique que dans 75 % des cas des séries rapportées (notamment en cas d'ischémie dans les territoires latéral et postérieur) et des intoxications mortelles ne sont pas obligatoirement précédées d'anomalies ECG.

Pour toutes ces raisons, l'ECG n'est pas un examen sensible pour évaluer la gravité de l'atteinte cardiaque lors d'une intoxication au CO.

— *Signes échocardiographiques*

Des anomalies de la cinétique segmentaire et des dysfonctions de valve ont été observées en échographie lors des intoxications au CO [10]. De la même manière que les anomalies électrocardiographiques, ces anomalies échographiques peuvent être fugaces ou persistantes, voire apparaître dans un délai de quelques jours [11]. Lors de ces études, l'échographie s'est montrée plus performante que l'électrocardiogramme pour la détection d'une atteinte cardiaque et pour l'estimation de sa sévérité.

— *Marqueurs biochimiques*

Lors de l'intoxication au CO, des pathologies du muscle squelettique sont possibles, dans le cadre d'une rhabdomyolyse ou d'une défaillance multiviscérale. Les marqueurs biochimiques « classiques », CPK (créatine phosphokinase), ASAT (aspartate aminotransférase) et LDH (lactate déshydrogénase) qui peuvent être augmentés dans ces cas, sont d'autant moins fiables pour diagnostiquer une ischémie myocardique. Les troponines T et I, semblent être des marqueurs beaucoup plus performants pour diagnostiquer une nécrose myocardique lors des intoxications au CO [12].

— *Évolution et mortalité à long terme — signes anatomopathologiques*

Récemment, il a été rapporté dans les intoxications au CO modérées et sévères, l'incidence de l'atteinte cardiaque sur la mortalité à long terme. Dans cette étude prospective concernant 230 intoxications, 38 % des 85 patients avec atteinte cardiaque décèdent dans les sept ans suivant l'accident par rapport aux 15 % des 145 malades sans atteinte cardiaque [13]. Discutées quant à leur spécificité au regard d'une atteinte au CO [14], on retrouve dans les autopsies de cas mortels avec taux d'HbCO supérieurs à 40 % des lésions anatomopathologiques à type d'aires ponctiformes de nécrose, d'hémorragies dans la couche sous-endocardique du ventricule gauche, particulièrement au niveau du muscle papillaire, de dégénérescence des fibres musculaires. L'atteinte cardiaque du CO pourrait ainsi apparaître comme un révélateur à distance d'un dysfonctionnement myocardique ultérieur. Ceci renforce l'intérêt de connaître les mécanismes physiopathologies responsables afin d'améliorer la prise en charge des intoxiqués.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ATTEINTE CARDIAQUE AU COURS DE L'INTOXICATION AU CO

— La formation de carboxyhémoglobine n'explique pas toute la toxicité du CO. Environ 15 % du CO absorbé se lie à des protéines extravasculaires dont la myoglo-

bine cardiaque et musculosquelettique. Cette fixation du CO pourrait avoir pour effet une altération de la captation d'oxygène par la myoglobine et une réduction de l'efficacité de la phosphorylation oxydative au niveau myocardique.

Au niveau cérébral, qui a été le mieux étudié, Thom a montré qu'une peroxydation lipidique apparaissait dans les neurones de rats après exposition à de fortes doses de monoxyde de carbone. Ce stress oxydatif était lié à la conversion de la déshydrogénase en xanthine oxydase [15, 16]. Enfin, des cellules endothéliales bovines en culture, exposées au CO, libèrent du NO et du peroxynitrite (ONO°) [17]. Cette libération de NO semble le fait d'une compétition du CO pour des sites de fixation intracellulaires du NO, car il n'y a ni augmentation de la captation d'arginine par les cellules endothéliales (le précurseur du NO) ni augmentation de l'activité de la NO synthase. D'autres études retrouvent l'implication dans le cerveau d'un stress oxydatif concomittant à l'intoxication au CO elle-même ou lors de la phase de réoxygénation tandis que des phénomènes apoptotiques endothéliaux ont été récemment mis en évidence [20, 21].

— Le cœur, au vu de sa consommation importante en O_2 , est une des cibles principales de la toxicité du monoxyde de carbone. En effet, dans des conditions basales au repos, le cœur est en situation d'extraction d' O_2 sous-maximale et le seul moyen pour le myocarde d'augmenter l'apport d' O_2 en cas de demande accrue (effort, pathologie), est d'utiliser la réserve coronaire. On a vu que les atteintes cardiaques lors des intoxications au CO pouvaient être sévères, allant de l'œdème aigu du poumon à la mort subite par trouble du rythme en passant par le choc cardiogénique. Cependant, la sévérité du tableau semble plus liée à la durée de l'exposition qu'à son intensité et peut être présente même chez le patient jeune indemne de toute pathologie cardiaque préexistante. Cela évoque la participation d'autres mécanismes de toxicité, qu'ils soient liés au CO lui-même ou à une réaction de défense de l'organisme. Les modèles expérimentaux étudiant le cœur sont peu nombreux et n'apportent pas de réponse à ce jour. La $\text{VO}_{2\text{max}}$ est diminuée chez des chiens intoxiqués au CO (intoxication correspondant à une HbCO de 20 %) dans la proportion exacte de la diminution du CaO_2 par rapport aux chiens anémiques et témoins qui ont la même $\text{VO}_{2\text{max}}$. Dans le groupe de chiens intoxiqués au CO les valeurs de débit cardiaque, de fréquence, de volume d'éjection systolique, de pression artérielle et de résistances vasculaires périphériques sont comparables à celles du groupe témoin [22]. Dans une autre étude également chez le chien [23], les intoxications correspondent à des taux d'HbCO de 10, 20, 30 % et sont réalisées avec un gaz contenant 1500 ppm de CO. La seule valeur hémodynamique significativement augmentée est la fréquence cardiaque dans les intoxications à 20 et 30 % d'HbCO. Cependant, même en deçà du seuil de significativité, on note une augmentation de la contractilité (dP/dtmax) d'environ + 6 % à 10 % d'HbCO, de + 13 % à 20 % d'HbCO, de + 27 % à 30 % d'HbCO. Le débit cardiaque est augmenté dans les mêmes proportions. Dans un modèle de cœur donneur et de cœur isolé receveur chez le chien [24], la réponse à une hypoxie liée au CO puis à une hypoxie hypoxique est une augmentation du débit coronaire, associée à une baisse des résistances coronai-

res, une diminution du contenu veineux en oxygène, une augmentation de la contractibilité (dP/dt). Les β -bloquants suppriment l'augmentation de contractilité dans les deux cas. Par contre, l'exposition de cœurs de rats isolés/perfusés à du CO bullant dans un tampon de perfusion, n'a pas d'effet significatif sur la fréquence cardiaque, le débit aortique, la consommation en O₂, le débit coronaire ou la pression coronaire [25]. Enfin, une exposition chronique au CO chez le rat entraîne une hypertrophie cardiaque et augmente l'expression de l'endothéline-1 [26].

— Il a été récemment évoqué que les conséquences de l'intoxication au CO pouvaient se rapprocher de phénomènes d'ischémie-reperfusion avec implication d'un stress oxydatif dans le cerveau [27]. Par contre, La physiopathologie de l'atteinte myocardique a été peu étudiée, les résultats rapportés sont contradictoires et la fonction contractile sur cœur isolé/perfusé après intoxication au CO n'a pas été envisagée ni testée sous cet angle. Dans ce contexte, la mise au point d'un modèle expérimental de cœur isolé/perfusé et d'isolement de cardiomyocytes après intoxication au CO a été entreprise chez le rat avec les interrogations suivantes : — y a-t-il une modification de l'état contractile du myocarde ? ; les catécholamines, l'endothéline, le NO, les radicaux libres principaux médiateurs suspects sont-ils impliqués ? ; la sensibilité des fibres au calcium est-elle modifiée ? ; enfin, la modification de la contractilité du myocarde, est-elle retrouvée *in vitro* ?

MONOXYDE DE CARBONE ET FONCTION MYOCARDIQUE ; ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR UN MODÈLE DE CŒUR ISOLÉ-PERFUSÉ

Matériels et méthodes [28]

— Des rats mâles adultes (250/275 g), sont exposés à une ambiance enrichie en monoxyde de carbone (CO) à différentes concentrations : 50 parties par million (ppm), 100 ppm, 250 ppm, 450 ppm, 1800 ppm pendant une durée de quatre vingt dix minutes. Des rats témoins, laissés dans la chambre hermétique pendant la même durée, mais non exposés au CO, sont également étudiés (intoxication « fantôme »). Des prélèvements sanguins artériels sont réalisés par ponction de l'aorte abdominale ou via un cathéter carotidien pour mesurer l'HbCO (ABL 500) et effectuer l'étude biologique, à différents temps, avant, pendant, après l'intoxication (H0, H3, H24, H48, H96).

— Une étude fonctionnelle hémodynamique sur cœur isolé/perfusé a été faite après réoxygénation, à l'aide d'un appareil de perfusion de type Langendorff, avec mesure et traitement en temps réel de la pression développée par le ventricule gauche (pression systolique gauche ou LVDP) de la pression de perfusion coronaire, de la dérivée première $+dP/dt_{max}$, et de la fréquence cardiaque, tandis que la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque *in vivo* est effectuée par un cathéter tunnelisé sur des rats conscients, libres de leurs mouvements pendant l'intoxication.

— la sensibilité des fibres ventriculaires au calcium est étudiée par la mesure de la contractilité sous l'effet d'une stimulation électrique et une étude pharmacologique de la contractilité est effectuée avec différents inhibiteurs injectés avant l'intoxication : β -bloquants (propanolol), inhibiteurs de la synthèse du NO (L-MAME), anti-oxydant (N-acéthyl-cystéine), catalyseur de la dégradation du peroxynitrite (Fe TPPS) et inhibiteur de la guanylate cyclase (ODQ).

— la vasoréactivité coronaire est appréciée en mesurant la pression de perfusion coronaire sous acetylcholine pour ce qui est de la vasodilatation endothéliale indépendante.

— une étude biologique fait appel au Western blot iNOS pour la mise en évidence de l'expression de la protéine NO-Synthase inductible, au dosage des dérivés plasmatiques du NO (nitrates + nitrites), à la spirométrie de haute résolution pour mesurer la consommation d'oxygène mitochondriale.

— l'analyse statistique des résultats a été effectuée par analyse de variance. Les analyses post-hoc des différences entre groupes ont été réalisées selon la méthode de Bonferroni. Les différences ont été considérées comme significatives pour une valeur de $p < 0,05$. Les résultats sont représentés sous la forme de moyenne $\pm$ l'écart type standard à la moyenne (ESM).

Synthèse des résultats

Les effets observés dans ce modèle sont :

- une augmentation de contractilité myocardique associée à une augmentation de la pression coronaire dès la concentration de 100 ppm de CO, avec un effet plateau à partir de 250 ppm de CO.
- L'augmentation de contractilité et la vasoconstriction persistent pendant environ quatre vingt seize heures.
- L'augmentation de contractilité est prévenue partiellement par la N-acétylcystéine, anti-oxydant et par le FeTPPS, catalyseur de la dégradation des peroxynitrites.
- L'augmentation de contractilité n'est pas prévenue par un prétraitement par les bêta-bloquants, la L-NAME, inhibiteur de la synthèse de NO, l'ODQ, un inhibiteur de la guanylate cyclase.
- L'augmentation de pression coronaire n'est prévenue par aucun inhibiteur testé (Figure 1).

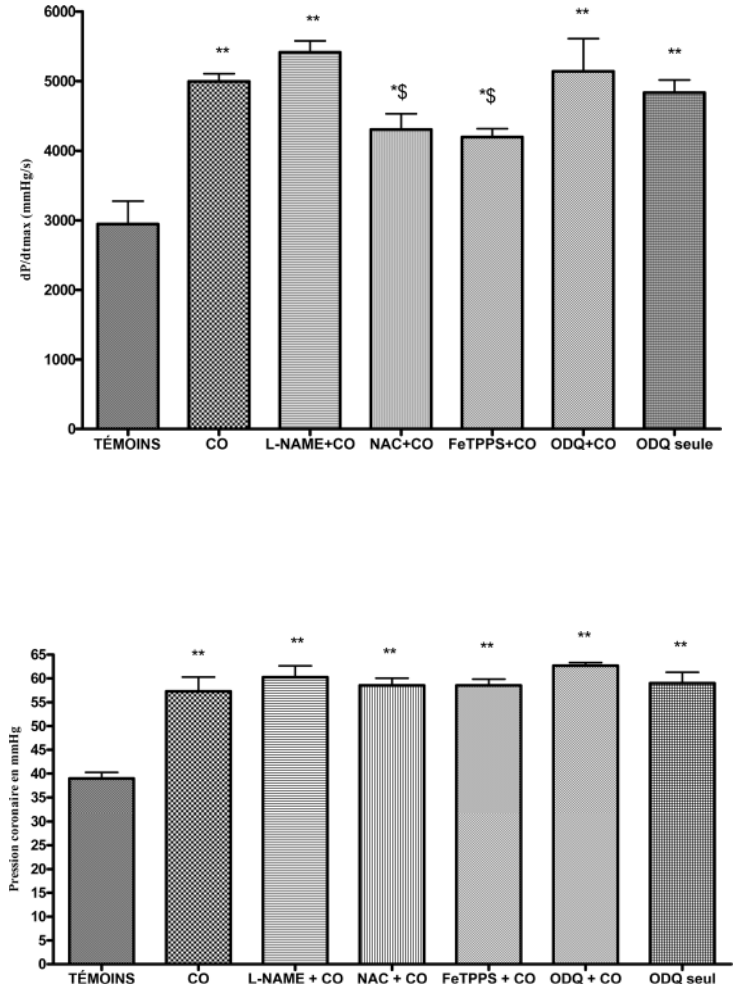


FIGURE 1. — Contractilité exprimée par le dP/dtmax en mmHg/s et pression coronaire en mmHg des cœurs traités par les inhibiteurs de la synthèse de NO (L-NAME), par la N-acétylcystéine (NAC, un antioxydant), par le FeTPPS (un catalyseur de la dégradation du peroxy-nitrite), par l'ODQ (un inhibiteur de la guanylate cyclase) en prétraitement (ODQ+CO) ou donnée seule (ODQ seule). Les résultats sont exprimés en moyenne, les barres d'erreur sont les écarts standards à la moyenne. ** signifie $p < 0,001$ par rapport aux contrôles, \$ signifie $p < 0,05$ par rapport aux CO (ANOVA) ($n > 4$ rats par groupe).

- Les fibres myocardiques exposées *in vivo* au CO présentent une augmentation de la sensibilité au calcium.
- La vasoréactivité coronaire est modifiée avec une baisse de la sensibilité de l'endothélium aux vasodilatateurs endothélium-dépendant et indépendant.
- Le complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale est fortement inhibé à H3 par le CO et beaucoup moins à H96.
- L'expression de l'i-NOS dans le cœur, détectée par Western blot, augmente progressivement à partir de vingt-quatre heures.
- Le dosage des nitrates/nitrites dans le plasma retrouve une très faible augmentation de nitrates par rapport aux témoins, à tous les points étudiés.
- Quand des troubles du rythme ventriculaire sont présents, ils apparaissent dès H0 et disparaissent à H24.

DISCUSSION

Les effets observés dans ce modèle semblent être reliés à l'intoxication au CO elle-même : il n'y a pas d'hypotension artérielle pendant l'intoxication, pas de désaturation majeure aux faibles doses utilisées, pas d'effet d'une intoxication « fantôme ». De plus, les résultats suggèrent l'implication d'un stress oxydatif, celle de dérivés des voies du NO. Ils retrouvent des troubles du rythme ventriculaire comme ce qui est observé chez l'homme et objectivent un effet durable du CO sur la contractilité.

L'augmentation de contractilité des cœurs de rats intoxiqués au CO est une notion difficile à interpréter en dehors de son contexte global d'organisme entier. Cette augmentation de contractilité ne traduit pas forcément une adaptation au stress induit par le CO sur l'organisme entier. Augmenter la contractilité d'un cœur qui se trouve dans des conditions d'oxygénation difficiles rend précaire l'oxygénation du myocarde quand il utilise déjà sa réserve coronaire au maximum. Or, on a vu que l'oxygénation du myocarde lors des intoxications au CO pouvait être altérée par de nombreux mécanismes : baisse de l'oxyhémoglobine, moins bonne délivrance par l'hémoglobine de l'O₂ aux tissus, moins bon transport cellulaire de l'O₂ par la myoglobine, altération de la phosphorylation oxydative au niveau de la chaîne respiratoire par la fixation du CO sur la cytochrome c oxydase mitochondriale. De plus la vasoconstriction qu'on observe dans le modèle peut diminuer l'apport en oxygène au myocarde en baissant la réserve coronaire.

La durée des effets provoqués par l'exposition au CO suivie d'une réoxygénation qui semble se rapprocher de quatre vingt seize heures est compatible avec la durée des effets réversibles des dysfonctions myocardiques retrouvées en clinique.

Les résultats concernant la vasoréactivité coronaire montrent une forte diminution de la vasodilatation endothélium dépendante (nécessitant la synthèse de NO par

l'endothélium) et une moindre sensibilité de l'endothélium au NO exogène. Ces résultats sont compatibles avec la théorie qui fait intervenir pour la contractilité le « blocage » par le CO de l'activité du NO sur la guanylate cyclase. Dans de nombreux modèles expérimentaux, le CO exogène ou endogène, dérivant de la voie de l'hème oxygénase, a des effets vasodilatateurs dont le mécanisme fait intervenir l'activation de la guanylate cyclase ou l'activation des canaux potassiques calcium dépendants. Néanmoins l'hypothèse a été émise [29] que le CO était également un agoniste partiel du NO pour la guanylate cyclase. Il stimule la guanylate cyclase quand le taux de NO est bas (microcirculation hépatique, circulation coronaire après une ischémie) alors qu'il « inhibe » l'enzyme quand le niveau de NO est élevé. Ainsi, il ne paraît pas incompatible que le CO soit vasodilatateur dans certaines conditions, et « vasoconstricteur » dans d'autres, en fonction de la biodisponibilité et de la compartimentalisation du NO ou d'autres facteurs environnant : « shear-stress », hypoxie localisée, stress oxydatif par exemple. Par ailleurs, on sait que l'un des effets de la fumée de cigarette, sans en avoir identifié formellement le ou les composés responsables, est une perte de la vasoréactivité vasculaire, coronaire ou autres [30]. Il n'est pas exclu que le CO soit un des acteurs responsables de cette perte de la vasoréactivité. L'implication clinique éventuellement envisageable lors des ischémies myocardiques observées au cours des intoxications au CO, serait d'apporter des dérivés nitrés au traitement étiologique par oxygénothérapie, qu'elle soit normobare ou hyperbare. Au vu de la baisse de sensibilité de la vasodilatation coronaire au NO exogène, l'utilisation de fortes doses d'oxygène paraît justifiée. Il a été rapporté récemment par Thom, que l'oxygénothérapie provoque la libération de NO [31] ce qui est un argument supplémentaire pour y avoir recours dans ce contexte.

Les troubles du rythme surviennent lors de la phase de réoxygénation mais aucun des inhibiteurs utilisés n'a permis de les prévenir. Ils semblent donc avoir un lien très fort avec la réoxygénation soit par le biais de médiateurs qui n'ont pas été caractérisés soit par le biais de modifications ioniques qui n'ont pas été étudiées ici.

Deux principales hypothèses physiopathologiques peuvent expliquer ces résultats. Elles sont toutes les deux compatibles et probablement intriquées. La première est un stress oxydatif nitré faisant intervenir la synthèse de peroxynitrite, sans, dans un premier temps, formation de NO *de novo*. En témoignent l'effet préventif de la N-acétylcystéine et du FeTPPS, l'inhibition du complexe IV mitochondrial, les effets connus du peroxynitrite (ONOO⁻) notamment concernant l'augmentation de sensibilité des fibres au calcium [32]. Ce radical libre a déjà été incriminé dans la physiopathologie de l'intoxication au monoxyde de carbone, que ce soit au niveau cérébral par Thom [17] et dans une étude sur le cœur [33]. Le NO nécessaire à la formation de peroxynitrite (O₂ + NO) provient probablement, en tout cas initialement, d'un déplacement du NO par le CO de ses sites de fixation hémiques, comme en témoigne l'absence de prévention par un inhibiteur de la synthèse de NO et comme le confirme les résultats de western blot i-NOS ne retrouvant pas d'aug-

mentation de l'expression de cette protéine aux temps précoces où la production de peroxynitrite a déjà des effets sur la contractilité. La deuxième hypothèse physiopathologique est un effet agoniste partiel du CO sur la guanylate cyclase, diminuant son activité basale et ainsi responsable d'une diminution de la vasoréactivité coronaire par la baisse du GMPc au niveau des cellules musculaires lisses avec augmentation de la contractilité par augmentation de la balance AMPc/GMPc en faveur du premier second messenger au niveau des cardiomyocytes [34, 35]. Les deux hypothèses donnent un rôle fort à l'endothélium, ce d'autant que dans ce modèle, les cardiomyocytes isolés à partir de cœurs de rats intoxiqués au CO présentent des anomalies de relaxation mais pas d'augmentation de la fraction de raccourcissement. Néanmoins d'autres cibles cellulaires peuvent être impliquées et n'ont pas été étudiées : les fibroblastes, cellules beaucoup moins inactives qu'il n'y paraissait jusqu'ici, les globules blancs notamment les leucocytes, les macrophages et les plaquettes, qui représentent un important stock de NO disponible. Les autres hypothèses font intervenir d'autres médiateurs non étudiés ici, comme les prostaglandines, l'implication d'autres protéines héminiques : cytochrome P 450, NO synthases, hème oxygénases, ou d'autres voies cellulaires : NF κ B/TNF α , voies de l'apoptose dont on sait qu'elles ont un lien possible avec le CO [36, 37].

CONCLUSION

La physiopathologie de l'atteinte myocardique au cours de l'intoxication au CO a été peu étudiée. L'atteinte cardiaque est couramment attribuée à l'hypoxie tissulaire induite par la fixation du CO sur l'hémoglobine et aux troubles de l'oxygénation cellulaire par la fixation du monoxyde de carbone sur la myoglobine et le cytochrome Aa3. Un modèle expérimental d'intoxication au CO chez le rat, utilisant une préparation de cœur isolé/perfusé montre que le CO pouvait au contraire avoir un effet d'augmentation de la contractibilité myocardique. Cependant, cette augmentation de contractibilité survient en même temps qu'apparaît une vasoconstriction coronaire. La cellule myocardique se trouve ainsi exposée au risque d'un déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène ce qui, dans la situation d'un organisme entier intoxiqué au CO, peut précipiter l'hypoxie myocardique et ses conséquences.

Ainsi, les phénomènes physiologiques retrouvés éclairent mieux la physiopathologie des intoxications au CO, notamment concernant les ischémies myocardiques. Il est également possible que l'atteinte cardiaque de la pollution atmosphérique et du tabagisme, puisse relever du même mécanisme puisque les phénomènes sont retrouvés à de très faibles concentrations de CO.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] RAUB J.A., MATHIEU-NOLF M., HAMPSON N.B., THOM S.R. — Carbon monoxide poisoning — a public health perspective. *Toxicology*, 2000, 145 (1), 1-14.
- [2] GOULON M., BAROIS A., RAPIN M. — Intoxication oxycarbonée et anoxie aiguë par inhalation de gaz de charbon et d'hydrocarbures. *Ann. Med. Interne*, 1969, 120, 335-349.
- [3] MATHIEU D., WATTEL F., MATHIEU-NOLF M. — Intoxication par le monxoyde de carbone. In Wattel F., Mathieu D. (eds). *Traité de Médecine Hyperbare*, Ellipses, Paris., 2002, 214-246.
- [4] GANDINI C., CASTOLDI A.F., CANDURA S.M., LOCATELLI C., BUTERA R., PIRORI S., MANZO L. — Carbon monoxide cardiotoxicity. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2001, 39 (1), 35-44.
- [5] SCHARF S.M., THAMES M.D., SARGENT R.K. — Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in coronary artery disease. Report of a case. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291 (2), 85-86.
- [6] BALZAN M.V., CACCIOTTOLO J.M., MIFSUD S. — Unstable angina and exposure to carbon monoxide. *Postgrad. Med. J.*, 1994, 70 (828), 699-702.
- [7] GANDINI C., CASTOLDI A.F., CANDURA S.M., PRIORI S., LOCATELLI C., BUTERA R., BELLET C., MANZO L. — Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2001, 39 (1), 45-51.
- [8] DILTOER M.W., COLLE I.O., HUBLOUE I., RAMET J., SPAPEN H.D., NGUYEN N., HUYGHENS L.P. — Reversible cardiac failure in an adolescent after prolonged exposure to carbon monoxide. *Eur. J. Emerg. Med.*, 1995, 2 (4), 231-235.
- [9] SHEPS D.S., HERBST M.C., HINDERLITER A.L., ADAMS K.F., EKELUND L.G., O'NEIL J.J., GOLDSTEIN G.M., BROMBERG P.A., BALLENGER M., DAVIS S.M. — Effects of 4 percent and 6 percent carboxyhemoglobin on arrhythmia production in patients with coronary artery disease. *Res. Rep. Health Eff. Inst.*, 1991, 41, 1-46, discussion 47-58.
- [10] CORYA B.C., BLACK M.J., MCHENRY PL. — Echographic findings after acute carbon monoxyde poisoning. *Br. Heart J.* 1976, 38 (7), 712-717.
- [11] MCMEEKIN I.D., FINEGAN B.A. — Reversible myocardial dysfunction following carbon monoxide poisoning. *Can. J. Cardiol.* 1987, 3, 118-121.
- [12] FELD R.D., VANDERSTEEN D.P., KELLEY C.M. — Cardiac troponin I (cTnI) : A useful marker of myocardial damage in carbon monoxide poisoning. *Clin. Chem.* 1997, 43, 85.
- [13] HENRY C.R., SATRAN D., LINDGREN B., ADKINSON B., NICHOLSON C. I., HENRY T.D. — Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA*, 2006, 295, 398-402.
- [14] FINESCHI V., AGRICOLA E., BAROLDI G., BRUNI G., CERRETANI D., MONDILLO S., PAROLINI M., TURILLAZZI E. — Myocardial findings in fatal carbon monoxide poisoning : a human and experimental morphometric study. *Int. J. Legal Med.* 2000, 113 (5), 276-282.
- [15] THOM S.R. — Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J. Appl. Physiol.* 1990, 68 (3), 997-1003.
- [16] THOM S.R. — Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J. Appl. Physiol.* 1992, 73 (4), 1584-1589.
- [17] THOM S.R., XU Y.A., ISCHIROPOULOS H. — Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem. Res. Toxicol.* 1997, 10 (9), 1023-1031.

- [18] MIRO O., ALONSO J. R., CASADEMONT J., JARRETA D., URBANO-MARQUEZ A., CARDELLACH F. — Oxidative damage of lymphocyte membranes is increased in patients suffering from acute monoxide poisoning. *Toxicol. Lett.* 1999, 22, 110 (3) : 219-233.
- [19] PIANTADOSI C.A., TATRO L., ZHANG J. — Hydroxyl radical production in the brain after CO hypoxia in rats. *Free Radic. Biol. Med.* 1995, 18 (3), 603-609.
- [20] PIANTADOSI C.A., ZHANG J., LEVIN E.D., FOLZ R.J., SCHMECHEL D.E. — Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp. Neurol.* 1997, 147 (1), 103-114.
- [21] THOM S.R., FISHER D., XU Y.A. — Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000, 1, 97 (3), 1305-1310.
- [22] HORSTMAN D.H., GLESEY M., WOLFE D., TRYAON T., DELHUNT J. — Effects of hemoglobin reduction on VO₂ max and related hemodynamics in exercising dogs. *J. Appl. Physiol.* 1974, 37 (1), 97-102.
- [23] CRAMLET S.H., ERICKSON H.H., GORMAN H.A. — Ventricular function following acute carbon monoxide exposure. *J. Appl. Physiol.* 1975, 39 (3), 482-486.
- [24] SCHARF S.M., PERMUTT S., BROMBERGER-BARNEA B. — Effects of hypoxic and CO hypoxia on isolated hearts. *J. Appl. Physiol.* 1975, 39 (5), 752-758.
- [25] LIN H., MC GRATH J.J. — Response of the working rat heart to carbon monoxide. *Physiol. Behav.* 1989, 46 (1), 81-84.
- [26] LOENNECHEN I.P., BEISVAG V., ARBO I., WALDUM H.L., SANDVICK A.K., KNARDAHL S., ELLINGSEN O. — Chronic carbon monoxide exposure *in vivo* induces myocardial endothelin-1 expression and hypertrophy in rat. *Pharmacol. Toxicol.* 1999, 85 (4), 192-197.
- [27] MATHIEU D., MATHIEU-NOLF M., WATTEL F., — Intoxication au monoxyde de carbone : aspects actuels. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1996, 180 (5), 965-971 ; 972-973.
- [28] FAVORY R., LANCEL S., TISSIER S., MATHIEU D., DECOSTER B., NEVIERE R. — Myocardial dysfunction and potential cardiac hypoxia in rats induced by carbon monoxide inhalation. *AJRCCM*, 2006, 174 (3), 320-325.
- [29] IMAI T., MORITA T., SHINDO T., NAGAI R., YASAKI Y., KURIHARA H. — Vascular smooth muscle cell-directed overexpression of heme oxygenase-1 elevates blood pressure through attenuation of nitric oxide-induced vasodilation in mice. *Circ. Res.* 2001, 89 (1), 55-62.
- [30] HEITZER T., YLA-HERTUALA S., LUOMA J., KURZ S., MUNZEL T., JUST H. — Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996, 93 (7), 1346-1353.
- [31] THOM S.R., FISHER D., ZHANG J., BHOPALE V.M., CAMERON B., BUERK D.G. — Neuronal nitric oxid synthase and N-methyl-D-aspartate neuros in experimental carbon monoxide poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004, 194 (3), 280-295.
- [32] CHESNAIS J.M., FISCHMEISTER R., MERY P.F. — Peroxynitrite is a positive inotropic agent in atrial and ventricular fibres of the frog heart. *J. Physiol.* 1999, 521 Pt 2, 375-388.
- [33] THOM S.R., FISHER D., XU Y. A., GARNER S.E., ISCHIRIOPOULOS H. — Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. *Am. J. Physiol.* 1999, 273 (3 Pt 2), H984-H992.
- [34] PATEL A.P., JOHN M.A., HANDY R.D., ROBERT S.J. — Carbon monoxide exposure in rat heart : glutathione depletion is prevented by antioxidants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 302 (2), 392-396.
- [35] MALAN D., LEVI R.C., ALLOATI G., MARCANTONI A., BENDENDI I., GALLO M.P. — Cyclic AMP and cyclic GMP-independent stimulation of ventricular calcium current by peroxynitrite donors in guinea pig myocytes. *J. Cell. Physiol.* 2003, 197 (2), 284-296.

- [36] VILA-PETROFF M.G., YOUNES A., EGAN J., LAKATTA E.G., SOLLOTT S.J. Activation of distinct cAMP-dependent and c-GMP-dependent pathways by nitric oxide in cardiac myocytes. *Circ. Res.* 1999, 84 (9), 1020-1031.
- [37] MORSE D., SETHI J., CHOI A.M. Carbon monoxide-dependent signaling. *Crit. Care Med.* 2002, 30 (1 suppl), S12-S17.

DISCUSSION

M. Guy DIRHEIMER

En inhibant la chaîne respiratoire, donc le transport des électrons par cette chaîne jusqu'à l'oxygène moléculaire, la synthèse de l'ATP devrait être inhibée. Le rapport ATP/ADP a-t-il été dosé dans le myocarde après une intoxication oxycarbonée ?

Le rapport ATD/ADP n'a pas été dosé dans le myocarde après intoxication au monoxyde de carbone. La diminution du flux d'oxygène moléculaire nous paraît être suffisamment importante pour être un argument convainquant mais vous avez effectivement raison, la synthèse de l'ATP est très probablement inhibée.

M. Alain LARCAN

Il est certain que les manifestations cardio-vasculaires sont à variables mais on les observe surtout dans les intoxications aiguës et prolongées. En ce qui concerne l'intoxication, tout se passe comme s'il y avait d'abord blocage du transport d'oxygène, puis détérioration plus ou moins réversible du fonctionnement cellulaire : anoxies anoxémique compliquée d'anoxie histotoxique (ou cytotoxique ne nécessitant peut-être pas l'intervention d'une ischémie reperfusion. Reste le problème de la vaso-constriction que vous avez observé. S'agit-il d'une action neurogène, myogène, d'un mécanisme micro-circulatoire ou seulement métabolique (NO dépendante) ?

Effectivement les manifestations cardio-vasculaires de l'intoxication aiguë au monoxyde de carbone sont souvent le fait des intoxications sévères. Si le mécanisme de l'intoxication peut faire appel à une anoxie anoxémique, il a également été mis en évidence dans notre modèle une cytotoxicité mitochondriale. Les anomalies de vaso-réactivité observées font intervenir l'endothélium et la cellule musculaire lisse (vaso-dilatation endothéliale indépendante). On ne peut donc pas éliminer un mécanisme myogène. Les anomalies sont constatées dans un modèle de cœur isolé perfusé, donc non innervé, mais cela n'exclut pas pour autant la possibilité d'un mécanisme neurogène. Notre hypothèse fait intervenir une modification de la bio-disponibilité du NO, par blocage de la NO-synthase et une moindre activité du CO par rapport au NO sur la Guanylate cyclase (données de la littérature et baisse constatée dans le modèle des taux de GMP cycliques cardiaques).

M. Maurice GOULON

Avez-vous constaté si l'âge des intoxiqués a une influence sur la fonction myocardique ? Une autre question est l'influence favorable de l'oxygénothérapie hyperbare sur la prévention et l'évolution des accidents circulatoires chez les intoxiqués traités. Ceux-ci régressent-ils en cours de traitement par O.H.B. ?

Dans notre expérience clinique qui porte maintenant sur plusieurs milliers de cas, l'âge n'intervient pas dans la fréquence des manifestations cardio-vasculaires, par contre celles-ci se rencontrent plus souvent dans les intoxications à forte concentration en monoxyde de carbone et chez le sexe féminin. L'influence positive de l'OHB sur les manifestations cardiaques cliniques est effectivement une réalité qui s'exerce de manière précoce, mais cependant incomplète. Ce qui nécessite parfois l'adjonction d'amines pressives au cours de la séance d'oxygénothérapie hyperbare. Par contre, il n'y a pas d'étude réalisée à ce jour quant à un éventuel effet préventif de l'OHB dans l'apparition des manifestations cardio-vasculaires au cours des intoxications au monoxyde de carbone.

M. Pierre DELAVEAU

Dans les régions telles que le Pas-de-Calais, les terrils sont-ils cause d'intoxication chronique par le monoxyde de carbone ?

Il est très difficile de répondre à cette question. Par contre, l'arrêt d'activité du Bassin minier du Nord-Pas-de-Calais s'est accompagné d'une réhabilitation de l'habitat de cités minières dont certaines ont été équipées en « tout électrique ». Des personnes qui ne pouvaient faire face aux dépenses élevées de chauffage ont préféré s'équiper de poêle à pétrole, après avoir bouché les aérations de leurs logements, il s'en est suivi momentanément une recrudescence du nombre d'intoxications au monoxyde de carbone.

M. Pierre GODEAU

Quel est le mécanisme des accidents myocardiques retardés survenant quelques semaines après une intoxication par le monoxyde de carbone ? S'agit-il d'un épisode ischémique passé inaperçu ?

Effectivement, c'est probablement l'existence d'un épisode ischémique passé inaperçu au moment de l'intoxication qui permet d'expliquer la survenue à distance d'accidents myocardiques. Cependant, ceci n'est pas objectivement démontré. La seule étude concerne le devenir à long terme d'intoxiqués au CO avec ou sans manifestations cardio-vasculaires au moment de l'accident aigu. Elle montre, sept ans après l'intoxication, un nombre plus élevé de patients décédés dans le groupe de ceux qui avaient présenté des manifestations cardio-vasculaires par rapport à ceux exempts d'atteinte cardiaque.

COMMUNICATION

Quarante ans d'expérience dans le traitement du diabète de type 1 de l'enfant à Alger

MOTS-CLÉS : DIABETE DE TYPE 1. ENFANT. NUTRITION. ALGERIE. HYPOGLYCEMIE

Fourty years of experience in the treatment of children with type 1 diabetes mellitus in Algiers

KEY-WORDS (Index Medicus) : DIABETES MELLITUS, TYPE 1. CHILD. NUTRITION. ALGERIA. HYPOGLYCEMIA

Mostefa KEDDARI *

RÉSUMÉ

Le diabète de type 1 de l'enfant mal équilibré conduit à des complications métaboliques pouvant aboutir au décès ou induire des lésions microangiopathiques qui hypothèquent le développement et l'insertion sociale, particulièrement dans un pays en voie de développement. L'auteur évalue les résultats à long terme d'une consultation de diabétologie infantile créée en 1968 avec des moyens matériels et humains très limités. Cette étude concerne une cohorte de 722 enfants suivis régulièrement. Au cours des années, les complications dégénérative sont de moins en moins fréquentes et d'apparition plus tardive ; les complications métaboliques graves, en particulier les comas diabétiques itératifs, ont pratiquement disparu. L'autosurveillance et la compliance thérapeutique se sont considérablement améliorées. Le taux d'hémoglobine glycosylée moyen est actuellement à 7,4 % comparable à celui des pays du Nord. 40 % des enfants diabétiques sont bien équilibrés après cinq ans d'évolution de la maladie. Mais les conditions socio-économiques encore défavorables pour de nombreux malades, ne permettent pas une alimentation équilibrée et variée, seule en mesure de réduire le nombre croissant des hypoglycémies.

SUMMARY

Unbalanced type I diabetes mellitus in childhood can lead to metabolic and microangiopathic complications, including growth retardation, poor social integration and even death, particularly in developing countries. The author reviews the files of an infantile diabetic clinic created in 1968 with very limited human and material resources. A total of 722 children with type I diabetes mellitus were regularly monitored. Microangiopathic complications became less frequent and occurred later in the disease course. Severe metabolic

* Clinique médicale infantile, CHU Mustapha, Alger (Algérie)

Tirés à part : Professeur Mostefa KEDDARI, même adresse

Article reçu le 6 mars 2006, accepté le 7 novembre 2006

complications, and particularly recurrent coma, almost disappeared. Self-monitoring and adherence to treatment improved considerably. The average HbA1c level is now 7.4 %, a value similar to that obtained in rich countries. After five years of follow-up, 40 % of children now have good glycemic control. However, many are too poor to eat a varied and balanced diet, which is the only way of reducing the growing frequency of hypoglycemia.

Le diabète est un domaine où les avancées scientifiques doivent être intégrées dans la pratique quotidienne et partagées avec l'enfant et sa famille, car elles suscitent l'espoir d'une vie meilleure, et concourent pour faciliter une bonne compliance thérapeutique.

Le but de ce travail est de présenter les progrès accomplis dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant, et de nous interroger sur les prochaines étapes nécessaires pour offrir une meilleure qualité de vie aux enfants diabétiques en Algérie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le diagnostic de diabète de type 1 a été établi chez 1 268 enfants parmi lesquels une cohorte de 722 est suivie avec régularité. Il y a, dans cette série, autant de garçons que de filles. L'âge moyen à l'admission est proche de dix ans avec des extrêmes allant de deux mois à dix-huit ans.

Organisation des soins et éducation

La consultation de diabétologie a été structurée par mes soins à la clinique médicale infantile (CMI) du CHU Mustapha d'Alger à partir de 1968 avec l'unique collaboration d'une aide-soignante, et elle a été la seule consultation spécialisée de diabétologie de l'enfant dans le pays pendant plusieurs années.

Actuellement nous disposons d'un personnel plus important avec un assistant, deux résidents, et deux infirmières diplômées d'Etat. Elle a encore lieu dans les mêmes locaux, une fois par semaine, et les rendez-vous sont proposés en fonction de l'équilibre de chacun des enfants.

L'enfant et sa famille apprennent à connaître le rôle de l'insuline, à maîtriser la technique des injections et le calcul des doses et prendre conscience de l'importance de l'hygiène. Ils apprennent aussi à identifier les aliments, leur composition, la nature des sucres et leur effet sur la glycémie, la répartition de l'alimentation dans le nyctémère et leurs besoins caloriques. L'importance de la collation est particulièrement soulignée pour la prévention de l'hypoglycémie.

Les premières années il était souvent difficile de trouver dans l'environnement familial une personne apte à comprendre la maladie et à la prendre en charge.

Modalités de prise en charge thérapeutique

La prise en charge comportait un examen clinique complet et des examens complémentaires, hémoglobine glycosylée, bilan rénal, fond d'œil, dosages hormonaux et immunologiques quand ils étaient possibles.

Les premiers enfants diabétiques ont d'abord été traités avec de l'insuline bovine, puis avec de l'insuline monocomposée, moins allergisante et provoquant moins de lipodystrophies. Très souvent des ruptures de stock d'insuline survenaient au niveau des hôpitaux.

À partir de 1995, nous avons pu obtenir de l'insuline humaine avec le concours de l'Association de malades diabétiques, laquelle allait d'ailleurs devenir un interlocuteur autorisé et efficace des pouvoirs publics.

Les doses d'insuline au départ sont toujours proches de une unité /kg /24h. Les schémas ont beaucoup évolué : de 1968-1969, une seule injection d'insuline ultra lente par jour, puis de 1970-1980 une injection d'insuline ultra lente associée à une injection d'insuline ordinaire, et enfin depuis 1996 une injection matin et soir d'insuline à action intermédiaire (NPH) associée à l'insuline ordinaire avant les repas. Seuls neuf enfants utilisent un schéma intensif avec une ou deux injections complémentaires d'insuline rapide avant le repas de midi et avant la collation de l'après-midi. Les doses d'insuline sont ajustées progressivement en fonction de l'âge, de l'alimentation et de l'activité physique. Nous ne disposons pas, à ce jour, des analogues de l'insuline en milieu hospitalier.

Contrôle de l'équilibre glycémique

Le dosage de la glycémie capillaire est effectué matin et soir, avant le repas, au début avec de simples bandelettes puis progressivement avec des lecteurs de glycémie. Les résultats ainsi que tous les incidents (faim, soif, douleurs abdominales, transpiration, etc.) sont inscrits sur un cahier de surveillance. Lorsque la glycémie capillaire est supérieure à 2,50g/l, il est pratiqué une recherche d'acétone dans les urines et en présence d'un incident clinique, un dosage de la glycémie veineuse.

En janvier 1984, l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) a été dosée pour la première fois par méthode colorimétrique tous les trois mois, puis à partir de l'année 2000, par une technique immunoturbidimétrique (HPLC).

Recherche des complications et des affections associées

L'examen du fond d'œil n'a pu être fait de façon systématique au cours des premières années, par manque de médecins ophtalmologistes, mais le dépistage de l'atteinte rénale a été réalisé dès 1968 par le dosage de l'albumine dans les urines, puis à partir de 1988, par la recherche de la microalbuminurie ; quant aux lésions neurologiques, elles sont révélées par l'examen clinique.

En 1984 également, le dépistage de la maladie coeliaque a été régulièrement pratiqué, par la recherche des anticorps, anti-réticuline puis anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase.

Le dépistage de l'hypothyroïdie auto-immune a été quelque fois réalisé à partir des années 1990, par le dosage des anticorps anti-thyroïdiens et de la thyroestimuline. Depuis 1995, la maladie d'Addison est recherchée par le dosage de la corticothrophine sérique et/ou du cortisol sérique chez les enfants présentant des hypoglycémies graves et récidivantes.

Enquête familiale

La transmission génétique est expliquée à la famille, mais le dépistage du diabète dans la fratrie est récent. La caractérisation du système HLA, indispensable pour indiquer une susceptibilité génétique chez le malade et sa famille n'est faite que de façon sporadique. La recherche d'anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans (ICA), contre l'insuline (IAA) ou contre la glutamate-décarboxylase (GADA) et la tyrosine phosphatase (IA2A) n'est possible et de façon intermittente qu'en milieu hospitalier, de même que le dosage de l'insulinémie et du C Peptide.

RÉSULTATS

Le diabète est habituellement révélé par un coma acido-cétosique ou un syndrome polyuro-polydyspique (S.P.P) dans des proportions différentes selon l'année où l'affection a été découverte (tab.1). On remarque que les comas diabétiques inauguraux ont diminué, les parents consultant maintenant avant la décompensation acido-cétosique.

TABLEAU I. — État clinique à l'admission.

Années	S.P.P*	Cétose	Coma
1968-1980	23 %	1,5 %	33 %
1981-1990	21 %	1,6 %	29 %
1991-2000	31 %	15 %	28 %
2001-2005	36 %	31,25 %	13,5 %

- SPP : syndrome – polyuro – polydyspique

La diététique est la partie du traitement la plus difficile à contrôler. Presque tous les enfants diabétiques partagent les habitudes alimentaires de la famille. Le déséquilibre alimentaire est important, le régime est très riche en glucides rapidement hyperglycémiant, avec des repas qui ne fournissent pas tous les jours la même quantité calorique, et des collations très rares. La ration calorique est apportée presque totalement par des féculents.

Depuis que l'insuline est distribuée gratuitement, la compliance est très bonne. Les injections se font encore à la seringue, strictement par voie sous-cutanée. Les lipodystrophies et les allergies à l'insuline sont très rares avec l'insuline humaine. A l'âge de sept à huit ans l'enfant comprend parfaitement sa maladie et effectue lui-même ses injections.

Taux

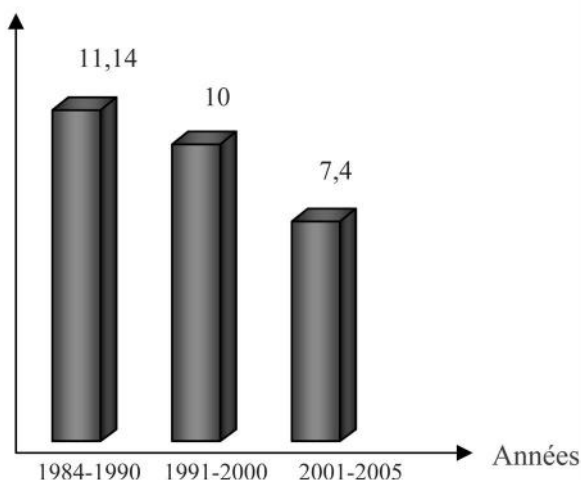


FIG. 1 — Évolution du taux de l'hémoglobine glycosylée.

Nombre d'enfants par famille

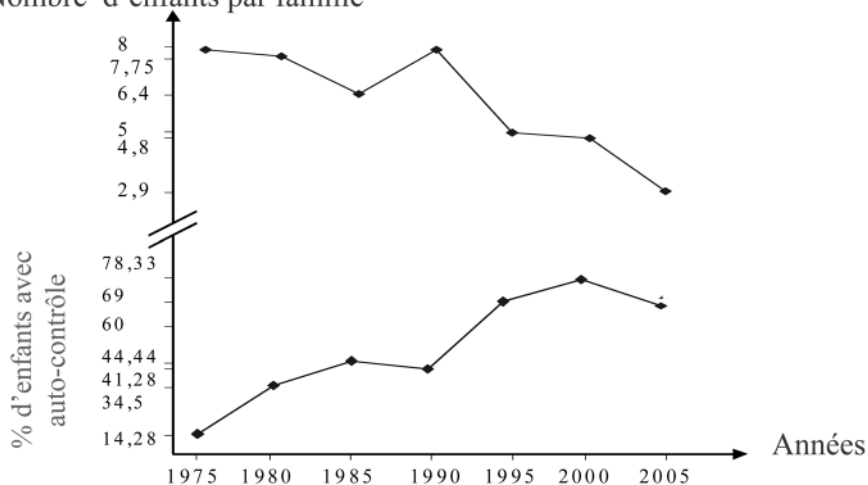


FIG. 2. — Évolution comparée de la taille des familles et de l'auto surveillance glycémique.

La surveillance de l'équilibre repose sur la mesure des glycémies capillaires et sur le dosage de l'HbA1c dont le taux est passé de 11,14 % à 7,4 % au cours des années (fig.2).

Les antécédents de diabète dans la famille (fig. 3) sont nombreux ; ils sont présents chez 19 % des enfants particulièrement chez les collatéraux. Le cahier du diabétique pratiquement inconnu dans les premières années, est maintenant parfaitement tenu par 60 % de nos enfants diabétiques. Il existe une corrélation inverse entre la taille des familles et la qualité de l'auto surveillance qui s'améliore avec la diminution du nombre d'enfants (fig.1) au cours des années : 8 enfants en moyenne en 1968, 2,9 enfants en 2005.

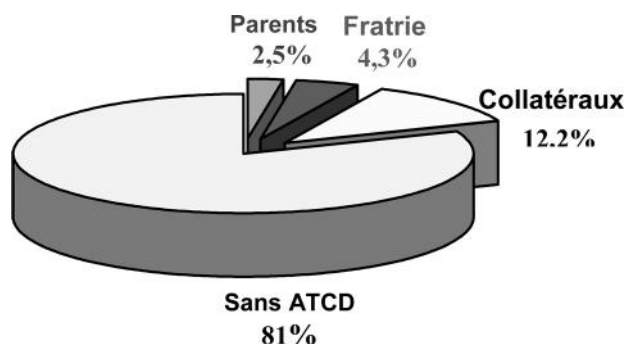


FIG. 3. — Antécédents diabétiques dans la famille.

Le retard statural présent chez les premiers malades a pratiquement disparu. L'obésité et le surpoids commencent à apparaître dans cette série. *Le niveau scolaire* s'est amélioré et depuis dix ans, il est tout à fait comparable à celui de la population générale pour plus de la moitié des malades.

Les complications métaboliques étaient très fréquentes, particulièrement dans les premières années, avec comas acido-cétosiques, cétozes urinaires et hypoglycémies sévères dont onze avec convulsions. Actuellement le nombre des hypoglycémies augmente contrairement aux comas qui diminuent (fig.4).

Les rétinopathies sont plus rares et d'apparition plus tardive.

L'examen ophtalmologique fondamental, dans le contrôle du diabète, a débuté seulement en 1970. Entre 1970-1980 seuls 39,7 % des enfants ont bénéficié de cet examen, ils sont 52,5 % entre 1981-1990, 80,4 % entre 1991-2000, et 97,9 % entre 2000-2005. Le pourcentage des lésions constaté tout au long des années de suivi est voisin de 7,2 %. À partir de 2001, une amélioration nette est notée, avec une apparition retardée des complications (tab.2). Ces lésions se développeront inéluctablement après dix ans d'évolution et seront diagnostiquées dans les consultations de diabétologie adulte.

TABLEAU 2. — Pourcentage des lésions ophtalmologiques

Alger *	7,4 %
Norvège	6,62 %
Suède	6,7 %

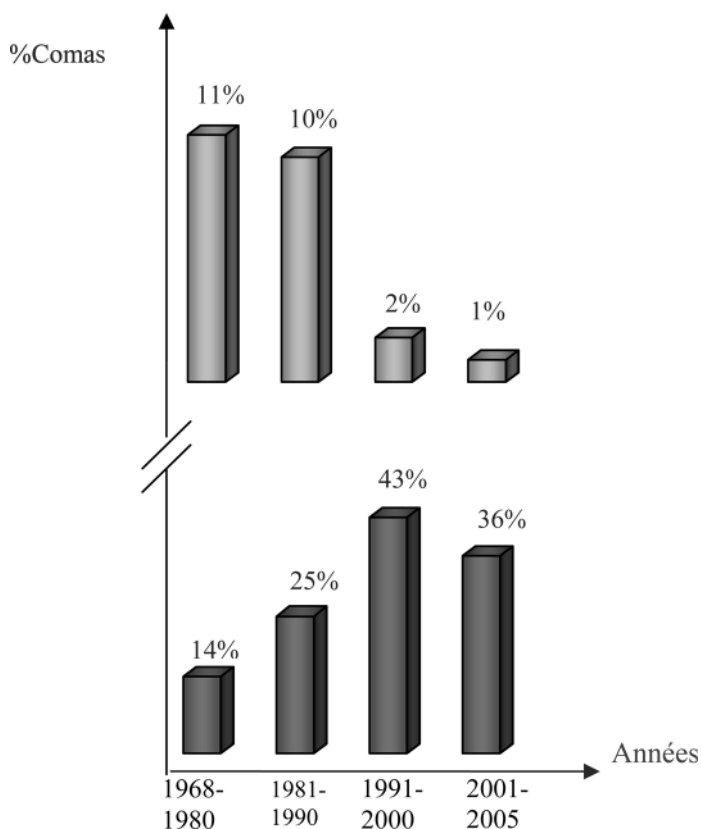


FIG. 4. — Évolution des comas et des hypoglycémies

L'atteinte rénale s'est progressivement réduite de 4,16 % à 3,35 %.

Les complications neurologiques sont plus tardives, et le suivi en pédiatrie n'est pas assez long pour qu'elles apparaissent ; nous retrouvons seulement trois altérations du nerf sciatique poplité externe.

La maladie cœliaque existe chez 12 % des enfants [1]. Elle est asymptomatique dans 70 % des cas. Trente-deux familles ont plus d'un enfant diabétique.

COMMENTAIRES

Le suivi évolutif de nos jeunes diabétiques atteste d'une nette amélioration de l'autosurveillance, d'une meilleure compliance thérapeutique et d'un équilibre glycémique correct pour nombre d'entre eux avec un taux moyen d'HbA1c tout-a-fait comparable à celui rapporté chez des enfants traités dans les pays industrialisés. A présent, 40 % de nos enfants diabétiques (fig.5) ne présentent aucun signe clinique ou biologique d'hypoglycémie ou de cétose et ont un taux moyen d'HbA1c de 5 à 7 %, un développement staturo-pondéral satisfaisant et une scolarité normale, malgré une alimentation encore inappropriée.

% d'enfants en bon équilibre ($\text{HbA1c} \leq 7,2$).



FIG. 5. — Évolution du pourcentage d'enfants en bon équilibre.

Cependant de nombreux progrès restent à faire dans la compliance diététique, les modalités de l'insulinothérapie, le dépistage plus précoce des complications et la prévention de la maladie.

Une alimentation équilibrée judicieusement répartie dans le nyctémère est effectivement essentielle pour assurer un équilibre satisfaisant du diabète [2].

La ration calorique est calculée en fonction de l'âge ($1000 \text{ Kcal} + (A \times 100)$ (A = âge en année), comprenant 50-55 % de glucides, 15-20 % de protides, 30-35 % de lipides. Malgré son apparente simplicité, la diététique reste l'élément du traitement le plus difficile à maîtriser, surtout chez les adolescents, à l'âge de la croissance, du caprice et de la rébellion.

Le niveau économique et social et le pouvoir d'achat n'autorisent pas une alimentation diversifiée et fractionnée dans la journée. L'enfant diabétique partage deux à trois fois par jour, avec toute sa famille, un repas composé à 90 % de féculents. Nous consacrons beaucoup d'efforts pour convaincre les parents qu'il n'est pas nécessaire de disposer d'un pouvoir d'achat important pour consommer une alimentation adaptée à son traitement et que leurs habitudes alimentaires sont néfastes, aussi bien pour l'enfant diabétique que pour eux-mêmes. Une diététicienne ayant une bonne expérience des enfants diabétiques serait très utile pour nous soulager. Nous espérons toujours sa venue au sein de notre consultation.

Puisqu'il n'est pas possible pour un grand nombre d'enfants d'équilibrer leur ration alimentaire et d'observer une discipline dans l'administration des repas, il nous faut réfléchir à un nouveau concept enseigné dans certains centres qui est celui de l'*insulinothérapie fonctionnelle*. Il s'agit non plus d'adapter la diététique au schéma d'insulinothérapie de l'enfant, mais d'adapter la dose d'insuline censée couvrir le repas aux apports glucidiques. Les malades sont hospitalisés pendant cinq jours, ils apprennent à ajuster les doses d'insuline à leur choix alimentaire pour maintenir leur glycémie la plus proche possible de la normale. Une contrainte de quatre injections par jour est largement compensée par une bonne qualité de vie et un meilleur équilibre du diabète.

Notre schéma d'administration de l'insuline, imposé par des contraintes socio-économiques, a ses limites. L'insuline rapide n'agit qu'au bout d'une heure, et reste active six heures, ce qui impose de réaliser l'injection une demi-heure avant la prise alimentaire et de prendre une collation équilibrée entre les repas difficile à obtenir pour des raisons économiques. L'insuline NPH présente une diffusion variable d'un malade à l'autre et d'un jour à l'autre, et une action fluctuante durant ses douze heures d'activité. Les analogues de l'insuline reproduisent mieux l'action de l'insuline humaine ; disponibles en officines privées, ils ne sont utilisés que par une faible partie de notre population d'enfants diabétiques en raison de leurs prix. Pourtant, les nouveaux schémas d'insulinothérapie [3] intégrant les analogues de l'insuline offrent beaucoup d'avantages. Un schéma utilisé en Afrique du Sud compare deux protocoles :

- deux injections (NPH + IO)
- une injection d'insuline analogue lente (Glargine)
- + trois injections préprandiales d'insuline analogue rapide.

Le second protocole induit un gain de 0,2 mmol sur la glycémie à jeun, de 0,3 % sur l'HbA1c et 5 % sur l'incidence des hypoglycémies. L'utilisation des analogues de l'insuline lente et rapide permet de dissocier totalement les besoins insuliques de base, des ceux nécessaires pour couvrir les repas, et de reproduire au mieux ce qui se passe chez l'enfant non diabétique. Mais leur coût reste très élevé, et elles ne sont prescrites qu'à la demande des familles.

Dans notre série les résultats paraissent satisfaisants si on les compare avec ceux de la littérature (tab.3), puisque l'hémoglobine glycosylée, dosée de manière fiable, est pas-

sée de 11,14 % en moyenne en 1984 à 7,4 % en moyenne depuis 2002, résultat important puisqu’une baisse de 1 % de l’HbA1c diminue de 20 % les complications dégénératives [4].

Toutefois, cette amélioration n’est pas homogène sur l’ensemble de l’échantillon : 40 % seulement des enfants ont un équilibre convenable. Les complications métaboliques et les complications dégénératives sont encore présentes chez le plus grand nombre.

Notre principale préoccupation, dans les années 1968-1990, a été la fréquence des comas diabétiques itératifs au cours de l’évolution, chez 25 % des enfants suivis.

TABLEAU 3. — Moyennes des taux d’HbA1c*.

Période	Nombre d’enfants examinés	% des lésions pathologiques
1968-1980	83	7,2 %
1981-1990	215	7,9 %
1991-2000	353	7,5 %
2001-2005	449	6,23 %

* Notre groupe

Les comas diabétiques survenaient par manque d’insuline ou de matériel d’injection. Nous avons contrairement à la réglementation, décidé de les fournir à l’enfant. Le dialogue avec sa famille en fût facilité et la surveillance meilleure. Assurés de notre disponibilité totale en dehors des consultations, une relation personnalisée et souvent affectueuse s’est établie entre le médecin, l’enfant et ses parents. Les accidents métaboliques et le nombre de comas diabétiques ont depuis diminué, les familles consultant plus précocement et plus régulièrement.

L’hypoglycémie est à présent la complication métabolique la plus fréquente dans le diabète de type 1 des enfants suivis en ambulatoire et elle ne cesse d’augmenter. Il s’agit le plus souvent de simples malaises hypoglycémiques plus ou moins bien identifiés par l’enfant ou sa famille survenant en fin de matinée ou en milieu de nuit. L’hypoglycémie sévère n’est cependant pas rare, puisque nous avons dénombré onze convulsions, une comitialité et un coma hypoglycémique pendant ces cinq dernières années. L’incidence accrue des hypoglycémies est liée à la recherche de plus en plus active de la normoglycémie pour éviter les complications vasculaires et le vieillissement prématuré des enfants diabétiques qui doivent faire face à une durée d’évolution de leur maladie de plus en plus longue.

Le danger potentiel des hypoglycémies répétées souvent non perçues sur les performances cognitives a été maintes fois évoqué, avec des résultats souvent contradictoires. Une exposition précoce aux accidents hypoglycémiques affecterait davantage les fonctions cognitives qu’une exposition plus tardive [5]. Les antécédents d’hypo-

glycémie sévère (plus de trois) et précoces avant l'âge de cinq ans sont associés à une altération de la réponse aux tests évaluant à long terme les capacités de mémorisation.

Les complications ophtalmologiques, particulièrement, la cataracte et les lésions rétinienues sont à présent recherchées chez tous les enfants. Leur incidence a commencé à diminuer dans la période 2001-2005. Parmi les quatre vingt seize malades reçus à notre consultation à partir de 2001 une seule lésion a été observée ce qui traduit la disparition des atteintes précoces que l'on observait autrefois dès la première année d'évolution du diabète.

Le mauvais équilibre du diabète et les complications dégénératives surviennent plus fréquemment dans les familles à faible revenu, quatre fois plus que chez les enfants dont les parents ont un revenu régulier et convenable.

Dans ces familles un certain nombre de malades, au moment de l'adolescence, refusaient un traitement qu'ils jugeaient inutile ou inefficace, ce qui était à l'origine d'un grand nombre de comas itératifs. Après de nombreuses entrevues, nous avons réussi à obtenir d'eux un traitement régulier en contre partie d'un séjour en colonie de vacances, en France, au sein de l'Association des Jeunes Diabétiques (A.J.D), avec le concours de nos services sociaux et du Professeur H. Lestrade. D'autres séjours ont, à plusieurs reprises, été organisés par notre service sur le littoral algérien, à la charge de la sécurité sociale, pour convaincre les enfants diabétiques qu'une vie active, passionnante et heureuse est possible.

La réduction de la taille des familles a beaucoup contribué à l'amélioration de l'état de santé de nos enfants confirmant le succès de notre politique de santé publique visant à limiter les naissances dans un pays où l'environnement culturel n'y était pas très favorable.

L'élément réconfortant de notre action est la réduction du nombre de comas itératifs de 25 à 1 %, la progression constante du nombre d'enfants bien équilibrés, 40 % aujourd'hui avec HbA1c normale et sans aucun incident clinique (fig.5). Le niveau scolaire des enfants malades devenu équivalant à celui de la population globale, la disparition du retard staturo-pondéral, la pratique plus fréquente du sport, le tout contribuant à une meilleure insertion sociale de nos enfants.

Nous sommes cependant bien loin des résultats obtenus dans les pays développés, avec 70 à 80 % d'enfants en bon équilibre [6].

PERSPECTIVES

Pendant de très nombreuses années le service de Pédiatrie du CHU Mustapha le plus important du pays, a été le mieux structuré et la seule référence. Notre consultation de diabétologie recevait des enfants originaires de tout le territoire national. Aujourd'hui, de nombreux élèves de la clinique médicale infantile dirigent des services de pédiatrie et ont organisé leur propre consultation de diabétologie

infantile. Notre recrutement a diminué, mais les malades proviennent encore de tout le territoire national.

Notre encadrement médical qui s'est progressivement étoffé permet maintenant d'améliorer l'éducation des familles, de développer des mesures préventives, d'introduire de nouvelles thérapeutiques que ne cessent de réclamer les familles, et d'envisager un meilleur développement de la Recherche.

La prévention du diabète insulino-prive a suscité de nombreuses recherches sans conclusion pratique. De multiples voies ont été explorées. Nous en rappelons certaines car un pédiatre spécialisé en diabétologie ne peut rester indifférent à l'intérêt suscité par la prévention d'une affection aussi grave et aussi invalidante

L'allaitement précoce au lait de vache qui se développe dans notre pays doit être stigmatisé davantage. Il pourrait être à l'origine d'un conflit immunologique aboutissant à la destruction des cellules β et au diabète de type 1. Les parents doivent savoir qu'il existe aussi une relation forte entre l'âge maternel à l'accouchement et le risque de développer un diabète de type 1 chez leur enfant. Un accouchement à quarante-cinq ans est associé à un risque relatif multiplié par 3,11 par rapport à vingt ans. Au Royaume Uni, l'élévation de l'âge maternel à l'accouchement depuis vingt ans peut expliquer, en partie, l'augmentation du diabète juvénile [7].

L'introduction tardive du gluten chez le nourrisson diminuerait le nombre de maladies coeliaques au cours du diabète de type 1 de l'enfant. Il existe des gènes polymorphes codant à la fois pour la maladie coeliaque et le diabète de type 1. La maladie coeliaque peut être présente au moment du diagnostic du diabète ou s'installer plus tard, habituellement dans les quatre années qui suivent. 20 % des enfants avec un diabète de type 1 ont une réactivité à l'instillation rectale de gliadine et vont développer une maladie coeliaque [8].

La consanguinité et la présence d'un enfant diabétique imposent un conseil génétique pour la prévention du diabète dans la fratrie. Le risque chez les jumeaux monozygotes est de 33 % quand le père et la mère sont diabétiques, il est de 30 % si deux membres de la famille proche sont atteints. Quand le typage HLA de l'enfant sain est identique à celui du proche parent malade, le risque est de 15 à 20 %. Dans le cas où le type HLA de l'enfant sain est différent de celui du parent malade, le risque est nul.

Le nombre important [32] de familles avec plusieurs enfants diabétiques permet des protocoles de recherche clinique très pertinents, comme l'identification du type HLA, ou le dépistage et le traitement du pré-diabète dans la fratrie [9]. Il devient ainsi nécessaire, de disposer d'un dosage régulier d'anticorps anti-insuline, d'anticorps anti-îlots de Langerhans ou d'anti-phosphatase membranaire des cellules β pour dépister un état de prédiabète et éviter la destruction totale des îlots et le déclenchement du diabète définitif.

Des projets Nord-Sud intégrant notre groupe sont en cours, en coopération franco-algérienne ou au sein de l'Union Européenne. L'incidence globale du diabète de

type 1 de l'enfant en Algérie n'a pas été établie, et seules deux études régionales rapportent une incidence comprise entre 4,4 et 7,8/10⁵ [10].

Faire bénéficier les enfants diabétiques des progrès thérapeutiques est une légitime ambition, d'autant que les parents sont actuellement bien informés des plus récentes acquisitions comme l'insuline inhalée, la pompe à insuline ou la greffe d'îlots. Il est temps pour les pouvoirs publics d'admettre que de nouveaux moyens sont disponibles pour un mieux être des jeunes malades. L'insuline inhalée par exemple est un rêve pour beaucoup d'enfants car elle constitue une alternative non invasive aux injections multiples [11]. La pompe à insuline peut remplacer les injections quotidiennes chez nos enfants avec diabète instable pour diminuer les hypoglycémies nocturnes, la fréquence des injections, et permettre une plus grande souplesse dans la répartition des repas.

La greffe des îlots est une autre alternative aux injections, à la manière d'une greffe de moelle qui guérit une aplasie médullaire. Toutefois, les obstacles restent nombreux ; aux USA, 3 000 organes par an sont disponibles pour greffer 1 500 malades, alors qu'il y a un million de patients à traiter. L'utilisation des cellules souches et des cellules du sang de cordon, serait une source reproductible et non limitée des cellules β .

De nouvelles thérapeutiques préventives du diabète de type 1 de l'enfant se développent, comme le traitement par le peptide C, ou l'administration quotidienne de petites doses d'insuline. Une équipe du centre de recherche médicale de l'Institut North Shore-Long Island à Manhasset a identifié dans une communication au 229^e congrès national de la Société Américaine de Chimie à San Diego, un gène qui joue un rôle critique dans le diabète de type 1. Ce gène promeut un système messager immunitaire appelé le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF), qui joue un rôle important dans la destruction des cellules β . Chez les personnes pré-diabétiques, bloquer ce facteur pourrait sauvegarder les cellules β restantes.

Des essais se poursuivent aussi pour notamment arrêter le conflit immunologique qui aboutit à la destruction des cellules sécrétant l'insuline. Une équipe américaine a réussi à neutraliser ou à *rééduquer* les lymphocytes T agresseurs des cellules β , un traitement précoce par les anticorps anti-CD-3 ou un traitement par anti-inflammatoires conduit à Saint-Vincent de Paul pourraient arrêter la destruction des cellules sécrétantes d'insuline [12].

CONCLUSION

Notre action en faveur du diabète infantile a permis la disparition des comas itératifs autrefois très fréquents, amélioré considérablement la compliance thérapeutique, ramené l'hémoglobine glycosylée à un taux acceptable et retardé les complications dégénératives.

Toutefois ces succès ne sauraient occulter les difficultés qui perdurent : un régime alimentaire inapproprié, le nombre élevé d'hypoglycémies, le niveau intellectuel insuffisant des parents, et un pouvoir d'achat restreint expliquent les résultats encore

insuffisants pour de nombreux malades. Ces bénéfices constituent un grand progrès comparativement à ce que l'on observait il y a quelques années ; aujourd'hui 40 % des enfants suivis dans notre consultation ont un équilibre très satisfaisant, sans incidents métaboliques ni complications dégénératives.

Notre souhait est de voir s'améliorer encore l'équilibre glycémique et la qualité de vie de nos jeunes diabétiques. Le rôle des médecins est certes important mais doit être relayé et soutenu par d'autres partenaires, médias, industrie agro alimentaire, pouvoirs publics.

Ce multi partenariat est essentiel pour pouvoir répondre aux légitimes espoirs des enfants diabétiques et de leur famille.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KEDDARI M., MAKHLOUFI-DJENANDAR F., OURABIA A., MAIZA EH., ABADDI MC., HAMZA F. — Association diabète et maladie coeliaque chez l'enfant : intérêt du dosage des anticorps anti-réticuline. *Pédiatrie*, 1989, 44, 319-321.
- [2] BOUGNÈRES P-F., JOS J., CHAUSSAIN J-L. — Le diabète de l'enfant. In *Médecine-Sciences* (Flammarion), 1990, 119-123.
- [3] BARRIO CASTELLANOS R. — Long-acting insulin analogues (insulin glactine or detemir) and continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2005, 18 Suppl, 1173-1179.
- [4] TOELLER M., BUYKEN AE., HEITKAMP G., BERG G., SCHERBAUM WA. — Prevalence of chronic complications, metabolic control and nutritional intake in type 1 diabetes : comparison between different European regions. *EURODIAB Complications Study group. Horm Metab Res.*, 1999, 31, 680-685.
- [5] BOBER E., BUYUKGEBIZ A. — Hypoglycemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev.*, 2005, 378-382.
- [6] SVENSSON M., ERIKSSON JW., DAHLQUIST G. — Early glycemic control, age at onset, and Development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes : a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*, 2004, 27, 955-961.
- [7] LEVY-MARCHAL C., JAQUET D. — Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr. Diabetes*, 2004, 5, 147-153.
- [8] MEORO A., ELINO I., SANCHEZ J., CHINCHILLA V., CASELLES JA., PAYA A. — Celiac disease in Type 1 diabetic children and adults : IgA class transglutaminase autoantibodies as the best screening marker. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005, 28, 864-875.
- [9] VIRTANEN SM., KNIP M. — Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 Diabetes at a young age. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, 1053-1067.
- [10] KEDDARI M. — Actualité en Pédiatrie. Editorial. *Revue Médico-Pharmaceutique*, 2000, 13, 21-23.
- [11] SKYLER JS., WEINSTOCK RS., RASKIN P., YALE JF., BARRETT E., GERICH JE. — Use of inhaled insulin in basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects : a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1630-1635.
- [12] KEYMEULEN B. et coll. — Insulin needs after CD-3 antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 2598-2608.

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

La situation économique actuelle de l'Algérie peut-elle laisser prévoir une amélioration rapide du système de santé ?

En 2007 les dépenses de santé vont représenter 5,89 % du PIB avec 260 \$ par habitant. Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux des pays développés. Cependant, on note une nette progression dans les dépenses de santé (+ 20 % depuis 2003). Cette augmentation qui correspond aux taux de croissance annuel du PIB (4,4 % en 2005) va engendrer progressivement une meilleure qualité des soins à la population.

M. Jean-Louis CHAUSSAIN

Quelle est la fréquence actuelle du diabète dans la population algérienne par rapport à la France ? Cette fréquence est-elle actuellement en augmentation comme dans la plupart des pays ? Quelle est la fréquence des maladies coeliaques dans la population diabétique algérienne ? L'angiographie rétinienne ne devrait-elle pas figurer dans les perspectives d'avenir ?

Concernant la fréquence du diabète dans la population Algérienne, les seuls chiffres disponibles sont fournis par l'Association des diabétiques en Algérie : pour trente-deux millions d'habitants, il y aurait deux millions de diabétiques dont 21 % d'insulinodépendants. L'augmentation de fréquence du diabète est très nette pour le diabète de type 2 chez l'adulte, dont la fréquence serait deux à trois fois plus importante qu'en France. Le diabète de type II chez l'enfant est maintenant plus fréquent entre un et cinq ans. La maladie coeliaque est présente chez 12,8 % de nos enfants diabétiques. L'angiographie rétinienne n'est actuellement réalisée que lorsque les lésions rétinienues sont présentes, du fait de la disponibilité réduite du produit de contraste.

M. Jacques BATTIN

A-t-on des chiffres sur la consanguinité en Algérie, comme il a été établi qu'au Maroc, en zone rurale, elle est encore de 25 % ? Observe-t-on, en Algérie, une apparition du diabète de type II, comme c'est le cas en Europe, en relation avec l'obésité ?

Dans l'enquête santé et famille réalisée par l'Institut National de Santé Publique on 2002, le taux de consanguinité dans la population est de 33,3 %. Une femme sur trois

se marie dans sa famille, 22 % des couples sont cousins germains, et 10,5 % sont cousins germains au premier degré. L'obésité est plus souvent observée chez les enfants à notre consultation. Une enquête est en cours pour évaluer son incidence au milieu scolaire. Il n'a pas été observé dans mon service de diabète de type II.

M. Patrice QUENEAU

L'éducation des médecins, des pharmaciens, mais aussi des infirmiers et des autres paramédicaux est-elle de nature à améliorer cette prise en charge du diabète de type I chez l'enfant ? Qu'en est-il de l'éducation des citoyens dans ce domaine et du rôle joué par les associations de malades ?

Tous les centres hospitalo-universitaires du pays disposent d'une consultation de diabétologie infantile convenablement structurée. Dans le nord du pays, cette consultation est aussi assurée dans les hôpitaux régionaux. L'éducation diététique et médicale se fait avec des méthodes multimédia fournies par des laboratoires pharmaceutiques. Le taux de scolarisation de 70 %, autorise une meilleure participation des familles à la prise en charge du diabète de l'enfant. L'Association des diabétiques existe depuis près de vingt ans, elle est très efficace grâce à ces relations avec les médias nationaux. Elle nous aide à assurer la disponibilité de l'insuline et du matériel d'autosurveillance.

RAPPORT 06-17

*au nom d'un groupe de travail***

De la sanction à la prévention. Pour une prévention des événements indésirables liés aux soins.

MOTS-CLÉS : ERREUR MÉDICALE. ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE. PRÉVENTION.

*From punishment to prevention.
Towards prevention of treatment-related adverse events*

KEY-WORDS (Index Medicus) : MEDICAL ERROR. ADVERSE EVENT. PRÉVENTION.

Georges DAVID* et Claude SUREAU*

RÉSUMÉ

Pendant longtemps l'erreur médicale a été exclusivement considérée sous l'angle judiciaire. La question fondamentale étant de déterminer s'il y avait eu ou non une faute médicale engageant la responsabilité du médecin. L'évolution récente de la législation, en particulier la reconnaissance de la notion d'aléa médical par la loi relative aux droits des malades et à la qualité des soins a ouvert la voie à une conception avant tout préventive de l'accident médical. Parallèlement une grande enquête nationale a mis en évidence la fréquence, jusqu'alors sous-estimée, des accidents médicaux. La compréhension des accidents doit tenir compte de l'évolution de la pratique médicale qui est devenue de plus en plus complexe du fait de la sophistication des techniques et de la multiplicité des intervenants. C'est maintenant sous l'angle d'un fonctionnement systémique qu'il convient d'aborder les mécanismes de l'erreur. Une telle démarche a bénéficié de l'expérience acquise dans d'autres domaines, en particulier celui de l'aéronautique. Elle est fondée sur la

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : Membres extérieurs à l'Académie : A. CRÉDEVILLE (Conseiller à la Cour de Cassation), L. DAVENAS (Avocat Général à la Cour de Cassation), C. ESPER (Professeur à l'Université Paris V), F. STASSE (Conseiller d'Etat), J. SAINTE-ROSE (Avocat Général à la Cour de Cassation), D. LECOURT (Philosophe, Professeur à l'Université Paris VII). Membres de l'Académie : M^{me} M. ADOLPHE (Secrétaire du Groupe de travail), E. CABANIS, G. DAVID, G. MILHAUD, D. PELLERIN, Cl. SUREAU (Président)

Il convient de préciser que les membres du groupe extérieurs à l'Académie, et dont la réflexion a contribué à l'élaboration de ce document, s'exprimaient à titre strictement personnel et ne sauraient être considérés comme ayant engagé à cette occasion l'Institution à laquelle ils appartiennent ; la position exprimée ici n'engage que l'Académie nationale de médecine.

distinction de deux mécanismes qui se combinent pour aboutir à l'accident, d'une part des erreurs actives par défaillance humaine et d'autre part des erreurs latentes par défaut de structure ou d'organisation du système. La prévention dépend maintenant d'un changement de comportement des soignants. L'accident doit être déclaré et analysé pour en comprendre le mécanisme. Seule la garantie d'une confidentialité permettra de lever les réserves à l'égard de ces déclarations. D'autre part les autorités sanitaires doivent apporter une aide organisationnelle à l'exploitation de ces déclarations.

SUMMARY

Medical errors used to be considered exclusively from the judicial point of view, based on the simple question of whether or not an accident was related to professional malpractice. French law on patient rights and health care quality was a first step away from this restricted view. This legislation recognizes the notion of "alea" or accident, in which no-one is at fault. A recent French national survey established that the frequency of medical errors was far higher than commonly believed. Our understanding of error mechanisms must take into account the new complexity of hospital care, owing to its technical sophistication and the multiplication of caregiver categories. The new approach is based on a systemic concept inspired from fields such as aviation. Errors generally result from one of two mechanisms : so-called active errors due to human operator failure, and "latent errors" due to poor system design and organization. Prevention requires a change in professional behaviors. All errors must be declared and investigated in order to understand the underlying mechanism. Confidentiality is clearly the key. A solid leadership commitment is also needed to create and run a network of data collection and analysis.

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine soucieuse de contribuer non seulement aux progrès thérapeutiques mais également à une réduction en nombre et en gravité des effets indésirables liés aux soins,

- note avec satisfaction que la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des patients et à la qualité des soins, en même temps qu'elle reconnaissait l'aléa thérapeutique comportait d'importantes dispositions visant la mise en œuvre d'un dispositif de conciliation et de réparation des préjudices causés aux patients par la survenue d'accidents médicaux quelle que soit leur origine fautive ou non ;
- mais regrette que l'aspect préventif ait été traité dans cette loi de manière beaucoup plus sommaire, ce qui explique qu'aucune disposition réglementaire n'ait concrétisé cette modeste ouverture.

Elle estime que le moment est venu de corriger ce déséquilibre en donnant à la prévention des dommages, sinon la priorité que la logique pourrait justifier, tout au moins une égalité d'attention qui répondrait à l'attente des patients, espérant de la médecine autant de sécurité que d'efficacité.

Une politique en ce sens devrait être fondée sur une organisation comportant trois niveaux :

- la connaissance des effets indésirables en vue de leur analyse sous l'angle du fonctionnement systémique qui est devenu la caractéristique d'une médecine de plus en plus complexe. Ce type de fonctionnement ajoute au risque de défaillance individuelle le risque de défaillances dues à l'organisation ou au fonctionnement du système. L'effet indésirable demande dans ce cas une analyse très différente de la démarche juridictionnelle qui est centrée sur la recherche de la faute individuelle en vue d'une sanction éventuelle et surtout d'une réparation du préjudice. Au contraire l'analyse à visée préventive n'a qu'un souci, la compréhension de l'accident, de ses conditions de survenue et de son mécanisme dans le but d'éviter son renouvellement.

Cet objectif différent implique aussi que le dommage prenne moins d'importance que le dysfonctionnement. Aussi l'analyse du « presque accident » présente-t-il autant de valeur que l'accident ayant entraîné un préjudice.

La connaissance des défaillances ne peut résulter que d'une déclaration spontanée d'un des acteurs de soins. Il implique deux conditions : une garantie de confidentialité et d'autre part une absence de sanction. Il est évident que la démarche préventive doit de ce fait être totalement indépendante de la démarche juridictionnelle ou de conciliation résultant de l'obligation faite par la loi d'une déclaration de dommage au patient.

- la mise en œuvre du processus d'analyse. Elle pose le problème du niveau d'exécution de ce temps capital. Il faut ici adopter une solution souple tenant compte du volume des déclarations à traiter si l'objectif visé est atteint. Le niveau local peut être structuré à l'initiative des responsables médicaux de services ou de pôles en s'appuyant sur la direction des soins de l'établissement. Le niveau régional peut intervenir en s'appuyant sur l'Agence régionale d'hospitalisation.
- enfin il est essentiel qu'un niveau national regroupe les données et en fasse la synthèse. Sa fonction pourrait également comporter l'exploitation des données provenant d'une part des filières organisées par certaines disciplines et d'autre part des réseaux de vigilance (pharmacovigilance, hémovigilance, biovigilance...) qui collectent également des déclarations d'accidents, mais dont le cloisonnement d'une structure à l'autre fait obstacle à une analyse synthétique. A partir de l'ensemble de ces données ce niveau national serait en mesure de proposer soit des recommandations de bonnes pratiques par le canal de l'HAS, soit des mesures réglementaires par voie ministérielle.

La condition essentielle pour assurer le succès de cette entreprise est qu'elle résulte de la prise de conscience par tous de sa nécessité afin qu'elle soit

fondée sur le volontariat et que tous les intervenants acquièrent la conviction d'une nouvelle responsabilité. A la responsabilité personnelle habituelle à l'égard de ses propres fonctions doit s'ajouter une responsabilité collective à l'égard du bon fonctionnement du système. Loin de diminuer le sens du devoir qu'a tout soignant il doit le renforcer par la conscience que la sécurité du patient dépend de l'action solidaire de tous.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] REASON J. — L'erreur humaine. *Presses universitaires de France*, 1993.
- [2] VINCENT C. — CLINICAL RISK MANAGEMENT. *BMJ Books*, 2001.
- [3] SUREAU C. — Fallait-il tuer l'enfant Foucault ? *Stock* 2001.
- [4] PENNEAU J. — Faute et erreur en matière de responsabilité médicale. *Thèse*, Paris 1973.
- [5] Comité Consultatif National d'Ethique. Avis n° 87 « Refus de traitement et autonomie de la personne » 2004.
- [6] Directive 94/56/CE du Conseil du 21/11/1994 établissant les principes fondamentaux régissant les enquêtes sur les accidents et incidents de l'aviation civile. Art. premier. Objectif.
- [7] Code de l'Aviation civile. Art. R 711.
- [8] GARAPON A. — Les nouvelles responsabilités de la justice. In *Les juges, un pouvoir irresponsable*, Nicolas Philippe, 2003, p. 11.
- [9] LIENHARD C. — Note sur la responsabilité de la puissance publique. Défaillance de la justice familiale et responsabilité de l'Etat pour faute lourde. *Le Dalloz*, 2001, 7, 580-585.
- [10] DE KERVASDOUE J. — L'hôpital, collection Que sais-je ? *Presses universitaires de France*, 2004.
- [11] LEAPE L.L. — Error in medicine. *JAMA*, 1994, 272, 1851-1857.
- [12] BRENNAN T.A., LEAP L.L., LAIRD N.M., HEBERT L., LOCALIO A.R., LAWTHERS A.G., NEWHOUSE J.P., WEILER P.C., HIATT H.H. — Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harward Medical Practice. Study 1, *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 370-376.
- [13] BRENNAN T.A., LEAP L.L., LAIRD N.M., HEBERT L., LOCALIO A.R., LAWTHERS A.G., NEWHOUSE J.P., WEILER P.C., HIATT H.H. — Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harward Medical Practice. Study 2, *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 377-384.
- [14] THOMAS E.J., STUDDERT D.M., BURSTION H.R., ORAV E.J., ZEENA T., WILLIAMS E.J. — Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med. Care*, 2000, 38, 261-271.
- [15] KOHN K.T., CORRIGAN J.M., DONLDSO S. — To err is human. Building a safer health system, *National Academy Press*, 1999.
- [16] LEAP L.L. — Institute of Medicine medical error figures are not exaggerated. *JAMA*, 2000, 284, 95-97.

- [17] HATTON F., TITET L., MAUJOL L., N'DOYE P., VOURC'H G. — Enquête épidémiologique sur les accidents d'anesthésie. Premiers résultats. *Ann. Fr. Anesth. Réanima.*, 1983, 2, 331-336.
- [18] LIENHART A., AUROY Y., PEQUIGNOT F., BENHAMOU D., WARSZAWSKI J., BOVET M., JOUGLAT E. — Premiers résultats de l'enquête SFAR-INSERM sur la mortalité imputable à l'anesthésie en France : réduction par 10 du taux de ces décès en 20 ans. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2004, 188, 1429-1441.
- [19] SCHMITT E. — Le risque médicamenteux nosocomial. Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. *Masson*, Paris, 1999.
- [20] QUENEAU P., BANNWARTH B., CARPENTIER F., GULIANA J.M., ROUGET J., TROMBERT B., LEVERVE X. et l'APNET. — Effets indésirables médicamenteux observés dans des Services d'Accueil et d'Urgences français ; étude prospective de l'APNET et propositions pour des mesures préventives. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2003, 187, 647-670.
- [21] QUENEAU P., TROMBERT B., CARPENTIER F., TRINH-DUC A., BANNWARTH B., BOUGET J. et l'APNET. — Accidents médicamenteux (A propos d'une étude prospective de l'Apnet réalisée dans sept services d'accueil et d'urgence français). Propositions pour des mesures préventives. *Ann.Pharm. Fr.*, 2005, 63,131-142.
- [22] MICHEL P., QUENON J.L., DJIHOUD A., TRICAUD-VIALLE S., DE SARASQUETA A.M., DOMECCO S. — Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Études et Résultats*, 2005, 398, 1-15.
- [23] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Principes méthodologiques pour la gestion des risques en Etablissement de santé, Janvier 2003.
- [24] DAVID G. — Le circuit du médicament : une approche systémique *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006.
- [25] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) Rapport annuel d'Hémovigilance 2003.
- [26] Décret n° 2002-550 du 19 avril 2002 portant statut particulier du corps de directeur des soins de la fonction publique. *JO*, 95, 23/4/2002.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 4 avril 2006, a adopté le texte de ce rapport moins une abstention.

Ce rapport, dans son intégralité, peut être consulté sur le site
www.academie-medecine.fr.

Il est publié aux Editions Médicales Internationales Lavoisier,
dans la collection *Rapports de l'Académie nationale de médecine*, 2006.

RAPPORT 06-18

*au nom d'un groupe de travail*** de la Commission XV (Ethique et Responsabilité professionnelle)*

Importance de la communication dans la relation soignant-soigné

MOTS-CLÉS : COMMUNICATION. RELATIONS MÉDECIN-MALADE. EMPATHIE

Importance of communication in the patient-caregivers relationship

KEY-WORDS (Index Medicus) : COMMUNICATION. PHYSICIAN-PATIENT RELATIONS. EMPATHY

Jean-Marie MANTZ * et Francis WATTEL **

RÉSUMÉ

La plupart des litiges voire des conflits qui surviennent entre soignants et soignés résultent d'un manque ou d'une insuffisance de communication. La qualité des premiers contacts, les informations que le patient, inquiet, attend sur sa maladie, son traitement, son avenir, la confiance qu'il porte à son médecin s'en trouvent compromises de même, à terme, que la relation médecin-malade elle-même. Les principales causes de cette carence sont une prise de conscience insuffisante de l'importance de l'information du malade, un manque de temps et une formation quasi inexistante du personnel soignant à la communication. Il est urgent de remédier à cette situation en veillant à la qualité de l'accueil, particulièrement en urgence, à la formation à la communication de tous les acteurs de santé et en permettant aux médecins de consacrer l'essentiel de leur temps aux malades, aussi bien en milieu hospitalier que libéral. La population elle-même, instruite par les médias, devrait également participer à cette véritable " culture de la communication ", gage d'une qualité essentielle de la relation médecin-malade, la confiance partagée.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

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

*** Constitué de : M^{me} A. BAROIS, MM. P. BANZET, J. DUBOUSSET, B. GLORION, P. GODEAU, M. GOULON, Jr LE GALL, D. LOISANCE, J.M MANTZ, J.B PAOLAGGI, D. PELLERIN (président), P. QUENEAU, A. SAFAVIAN, P. VAYRE, F. WATTEL.

SUMMARY

Most misunderstandings between patients and caregivers arise from poor communication. The quality of the first contact, the information that patients receive about their illness, their therapy and their future, and their trust in their physician, are these all crucial. The reasons for inadequate communication include underestimation of the importance of appropriate patient information, time restrictions, and the lack of specific courses for caregivers. The quality of patient management during admission, particularly to emergency units, should be an immediate focus for improvement. Communication courses should be organized throughout the healthcare system, and physicians must be more available for their patients. This applies both to hospital and community healthcare activities. A true " culture of communication " should be nurtured in order to strengthen mutual trust.

IMPORTANCE DE LA COMMUNICATION DANS LA RELATION SOIGNANT-SOIGNÉ

Dans le contexte d'une médecine de plus en plus technique et performante, la relation médecin-malade s'est profondément modifiée au cours des dernières décennies et continue à se transformer sous nos yeux [1].

Gardienne de la tradition française de la qualité de la médecine et du respect des valeurs humaines, l'Académie nationale de médecine se préoccupe de ce problème.

Rappel historique

Longtemps un certain paternalisme médical a prévalu, le médecin imposant au malade, parfois sans explication, la décision qu'il jugeait la meilleure. Les termes de « prescription », « d'ordonnance » reflètent bien cet état d'esprit.

La notion de « consentement aux soins » apparaît dans la jurisprudence française dès 1936. Reprise en 1957 dans une loi Californienne (Informed Consent) elle a rapidement bénéficié d'un consensus International. Devenue la pierre angulaire de l'éthique occidentale [2] et reconnaissant au patient le droit d'être clairement et totalement informé [3] et celui d'accepter ou de refuser [18] les examens ou les traitements qui lui sont proposés elle a sonné le glas du modèle paternaliste.

Progressivement la société a modifié ses normes, privilégiant la notion de contrat de soins officialisée par toute une série de dispositions légales [3] reconnaissant au malade des droits de plus en plus étendus et imposant au médecin des contraintes de plus en plus lourdes.

De malade confiant dans la décision médicale le patient est devenu partenaire autonome, puis codécideur, enfin usager consommateur de soins.

La dérive est manifeste. Cette médecine judiciarisée, contractualisée et consumériste porte en elle une triple menace :

- Elle introduit un climat de méfiance entre le corps médical et les malades. L'Académie nationale de médecine a déjà exprimé ses craintes à ce sujet [4] notamment dans l'avis formulé à propos de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux « droits des malades » [5].
- Elle réduit le rôle du médecin à celui d'un simple prestataire de services et risque d'éloigner les étudiants motivés du choix des professions de santé.
- Elle entraîne une augmentation des dépenses de santé de plus en plus difficiles à maîtriser en raison d'une inadéquation croissante entre les exigences démesurées de soins et les ressources limitées dont le pays dispose pour les satisfaire.

C'est dans ce contexte que se situe la communication, véritable outil qui devrait permettre de réorienter la relation soignant-soigné.

Relation, Communication, Information

Ces termes méritent d'être précisés. Ils recouvrent des réalités voisines mais différentes :

- **La relation** [6] entre le médecin et son malade est une situation complexe aux composantes multiples, techniques, psychologiques, affectives ; procédant d'une subtile alchimie elle s'accommode mal d'une contractualisation par la loi.
- **La communication** [7] elle, est un échange de messages entre les personnes. Elle suppose l'existence d'émetteurs et de récepteurs — ce sont les soignants et les soignés — ainsi qu'un système de transport de messages par vecteurs verbaux, écrits ou comportementaux dans un espace d'expansion défini.

La communication est un des aspects de la relation, élément essentiel car de sa qualité dépend celle de la relation. Aussi joue-t-elle un rôle décisif à toutes les phases de l'exercice médical : c'est elle qui donne à l'accueil sa tonalité, à l'ambiance sa couleur, à la décision son sérieux, au traitement sa clarté, à l'observance son efficacité, à condition qu'on ne la réduise pas au statut de marchandise, objet d'enjeux économiques (« la com. »).

- Quant à **l'information**, elle est à la fois le produit de la communication et le ciment de la relation.

C'est du jeu harmonieux de ces différentes composantes que naît un climat de confiance réciproque.

Les maladies actuelles de la communication

Un constat s'impose : d'une façon générale et sauf exception la communication des malades ou de leurs familles avec le personnel soignant se fait mal, que ce

soit lors de la prise de rendez-vous, à l'accueil, en salle d'attente, en consultation ou en milieu hospitalier [8-11].

Quelles sont les **Causes** de cette carence ?

Elles sont multiples :

L'asymétrie de la relation entre le professionnalisme d'un praticien formé et l'amateurisme d'un patient dépendant.

Le manque d'écoute et de parole

« Le médecin est par excellence un être de communication, c'est-à-dire d'écoute et de discours, ces voies qui font pénétrer au cœur de la dignité des hommes qui se confient à lui » [12].

Mais la façon dont l'information est présentée par le médecin influence, fût-ce à son insu, la réaction du patient. « Quand le savoir passe des lèvres du médecin à l'oreille du patient, il prend une connotation nouvelle. Ce qui est connaissance pour le médecin devient vérité sur son destin pour le malade » [13].

La plupart des malentendus, des litiges, voire des conflits qui surviennent entre soignants et soignés sont liés à une carence de communication : manque d'écoute qui prive le médecin d'informations essentielles, non seulement sur les symptômes ressentis par le malade mais aussi sur son état d'esprit, ses croyances, son inquiétude ; manque d'explications qui laisse le malade aux prises avec ses questions, ses doutes, ses angoisses.

- La raison majeure de cette « rencontre du silence » entre le malade et le médecin est sans doute le manque de temps lié, entre autres, à l'hypertéchnicité chronophage et déshumanisante de la médecine actuelle, à l'inadéquation des effectifs médicaux et paramédicaux par rapport aux besoins et aux tâches administratives de plus en plus lourdes qui accablent le médecin [14].
- Ces causes varient en fonction des particularités de chaque malade, [15] de l'âge, de la personnalité de chacun [16] (les médecins n'échappent pas non plus à la tyrannie de leurs gènes, exacerbée parfois par le poids de la fatigue), du type de pathologie en cause (aigu ou chronique), du statut administratif (migrant, sans domicile fixe...) de l'environnement (familial, institutionnel...), des différents modes d'exercice de la médecine (libérale, hospitalière, générale, spécialisée, scolaire, carcérale...).
- Ces causes varient également selon les disciplines, chacune donnant à la communication une tonalité particulière comme l'indiquent les témoignages recueillis auprès de spécialistes de différentes disciplines et figurant en annexe de ce rapport.

Précisons à ce propos que si en médecine et en chirurgie traditionnelles la relation médecin-malade se déroule encore le plus souvent dans l'esprit du « colloque singulier », ces mêmes disciplines rencontrent des difficultés

particulières lorsqu'elles abordent des activités de pointe ou d'innovation (chirurgie cardiaque, transplantation d'organes, téléchirurgie...). La diversité des spécialités impliquées, l'inaccessibilité des locaux, la multiplicité des intervenants, la dilution des responsabilités sont autant d'obstacles à la communication avec le malade, sa famille ou leur représentant.

Influence des médias

Internet par exemple, prodigieux moyen d'information, comporte de graves inconvénients dont on commence seulement à mesurer l'ampleur : l'utilisateur découvre d'innombrables informations qui ne sont ni triées, ni hiérarchisées, ni évaluées et qu'il a tendance à mettre en concurrence avec celles données par le médecin. Plus grave encore, Internet favorise l'automédication débridée offrant au patient la possibilité de puiser sans contrôle dans un éventail illimité de thérapeutiques plus ou moins valables.

Quant à la presse écrite ou télévisée, il convient de distinguer parmi les journalistes ceux qui visent le scoop, confondant trop souvent vérité et approximation, exclusivité et indiscretion et ceux qui, souvent médecins eux-mêmes, se spécialisent dans les émissions médicales, contrôlent leurs sources et remplissent pleinement leur mission d'information.

LES REMÈDES LÉGAUX

Plusieurs lois ont été récemment promulguées dans le but d'améliorer l'information du patient ou de faciliter l'expression de sa volonté.

Précisons cependant que la loi n'est pas l'éthique. Aucune disposition légale ne peut couvrir l'infinité variée des cas particuliers et ne dispense de l'engagement personnel du médecin.

Les intermédiaires messagers

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé [3] garantit à toute personne la possibilité d'être accompagnée dans des choix difficiles par une « **personne de confiance** » et d'être assurée que sa volonté sera respectée même si elle ne peut l'exprimer elle-même.

En toute logique **le médecin traitant** devrait être cette personne de confiance privilégiée prévue par la loi.

Les directives anticipées

Le « testament de vie » rédigé par le patient en prévision de sa fin de vie a été remis à l'ordre du jour par la loi du 22 avril 2005 sous la forme de « Directives anticipées » [3] : Ces Directives peuvent être considérées comme un instrument intéressant de communication différée dans le temps : « La décision est

prise par le médecin en charge du patient après concertation avec l'équipe de soins et sur l'avis motivé d'au moins un médecin appelé en qualité de consultant ». Elle « prend en compte les souhaits que le patient aurait antérieurement exprimés », ainsi que « l'avis de la personne de confiance qu'il aurait désignée et celui de la famille ou, à défaut, celui d'un de ses proches. »

Le dossier médical partagé (DMP)

Introduit par la loi du 4 mars 2002 il constitue le support de la décision médicale partagée, nouvelle donne de la relation médecin-malade. On ne saurait cependant minimiser les difficultés de l'entreprise [17]

- Difficultés techniques : quelles données faut-il inclure ? Les seuls faits avérés ? Les hypothèses ? Une trop grande exhaustivité des données rend l'utilisation du dossier difficile.
- Une surconsommation de temps administratif est inévitable.
- Difficultés psychologiques : résonance alarmante pour le malade de certains mots (Cancer, Sida, Alzheimer...) même s'ils ne sont mentionnés qu'à titre d'hypothèse ; problèmes médicaux intra-familiaux touchant à la vie privée de chacun des membres.
- Le cadre juridique du DMP n'est pas encore défini : qui est propriétaire du dossier ? Le patient a-t-il droit à la rétention d'informations, au remords ?
- Problèmes éthiques enfin concernant le respect de la confidentialité, compromis par la multiplicité des accès informatiques et des utilisateurs potentiels. Pour l'instant aucun mode de stockage de l'information ne garantit une sécurité absolue.

Bien des progrès devront encore être accomplis avant que soit éliminé le coté négatif de cette boîte de Pandore qu'est le DMP actuel qu'une information médicale bien faite devrait rendre superflu.

Des dispositions légales suffisent-elles à enrayer la dérive des comportements ? Certainement pas. Déjà en 1748 Montesquieu, dans « l'Esprit des lois », lançait cet avertissement : « Lorsqu'on veut changer les mœurs et les manières il ne faut pas les changer par les lois ».

NOTRE RÉFLEXION n'a pas pour but de contraindre les acteurs de santé à s'en tenir à la simple application des règlements, mais de les convaincre de l'importance de l'engagement de chacun dans la voie de la communication.

Les remèdes proposés concernent :

- la prise de conscience par l'ensemble des acteurs de la gravité de l'enjeu et des lacunes de notre organisation actuelle.
- l'approche « empathique » du patient et de sa famille.

- une meilleure gestion du temps des soignants.
- la formation du personnel de santé et des patients à la communication.

Le détail de ces propositions est indiqué au chapitre « Recommandations ».

CONCLUSION

Préoccupés par la déshumanisation et la judiciarisation de la médecine et soucieux de conserver à la pratique médicale sa qualité et son éthique, les membres du groupe de travail et de la Commission XV soulignent dans ce rapport l'importance de la communication dans la relation soignant-soigné.

La communication, vectrice et messagère de l'information, est la clé de la relation médecin-malade. Les témoignages de spécialistes de différentes disciplines (annexe) concordent sur ce point.

Or, sauf exception, cette communication se fait mal, que ce soit à domicile, en consultation ou en milieu hospitalier.

Les conséquences de cet état de fait convergent toutes vers une perte plus ou moins complète et plus ou moins durable de la confiance du patient en son médecin, pouvant aller jusqu'au refus de soins [18]. Le nomadisme médical est une des formes de ce changement de mentalité.

Les causes de cette situation sont nombreuses :

- Certaines paraissent hors de portée car elles tiennent à la nature de l'homme : personnalité de chacun, asymétrie de la relation, ou à l'évolution hyper technique de la médecine.
- D'autres sont plus accessibles : défaut d'écoute, de parole et d'échanges entre les interlocuteurs, temps insuffisant consacré au malade, manque de formation à la communication des personnels de santé. Elles inspirent les principales recommandations que nous pouvons formuler.

RECOMMANDATIONS

— Prise de conscience :

Tout progrès dans ce domaine de la relation soignant-soigné suppose la prise de conscience de tous les acteurs de l'importance de l'enjeu et des insuffisances des pratiques actuelles.

Le remède ne passe pas par la promulgation de nouvelles lois mais par un véritable changement de mentalité de la société.

Dans le domaine médical la communication est un des moyens privilégiés de cette mutation.

Quelques propositions sont faites dans ce sens :

— **L'empathie :**

De tous les modèles (paternaliste, autonomiste, scientiste, légaliste, contractuel) de relation médecin-malade qui ont été proposés, le modèle empathique est sans doute celui qui permet le mieux de situer les interlocuteurs, proches sans familiarité, respectueux l'un de l'autre sans condescendance ni apitoiement.

L'attitude empathique ne consiste pas à « se mettre à la place de l'autre », ce qui pourrait faire perdre au médecin son identité et sa clairvoyance, mais à s'intéresser à la personne du patient et à s'efforcer de percevoir ce qu'il ressent.

Cette attitude d'attention s'apparente davantage à une alliance, à un compagnonnage qu'à un contrat.

Elle est particulièrement de mise **dès les premiers contacts** entre le patient anxieux et le monde des soins car de l'ambiance au secrétariat d'accueil, en consultation, en service hospitalier dépend le déroulement ultérieur, harmonieux ou chaotique, de la relation.

- **La communication non verbale** peut-être, elle aussi, facteur d'empathie. Il faut avoir été soi-même demandeur de soins pour connaître la valeur d'un geste amical, d'un regard complice, d'un sourire.

Enfin trop souvent l'écran d'un ordinateur est interposé entre le patient et le médecin.

- **L'information du patient et de sa famille [19]** est essentielle : vraie, claire, nuancée, ajustée au degré de compréhension de chacun, éventuellement réitérée, elle demande de la part du médecin une attention particulière car elle est chargée, pour le malade, de tous les espoirs et de toutes les appréhensions, qu'il s'agisse de la révélation d'un diagnostic, de la proposition d'un examen complémentaire ou du choix d'un traitement.

C'est un art difficile d'écouter patiemment, humblement, de conduire un dialogue, d'informer sans aller au-delà de ce que le malade veut savoir.

L'information doit être donnée en langage intelligible, en termes mesurés, sans jamais sous-estimer la résonance de certains mots dans l'esprit du patient anxieux et de sa famille. Une difficulté supplémentaire tient aux controverses épistémologiques au sujet de certaines maladies (autisme, schizophrénie, maladie d'Alzheimer) et aux divergences de vues concernant leur traitement.

L'annonce d'une maladie grave, à fortiori d'un pronostic fatal, ne doit en

aucun cas être assénée mais délivrée progressivement, par touches successives, sans jamais tuer l'espoir [18, 19].

En ce qui concerne le « dossier médicale partagé », faire comprendre à un patient que la médecine n'est pas une science exacte est une mission délicate. La connaissance de son patient est, pour le médecin responsable du dossier, un impératif. Dans toute équipe médicale hospitalière un seul médecin doit remplir les fonctions de coordinateur du dossier et d'interlocuteur du patient en relation étroite avec le médecin traitant.

— **La gestion du temps**

Encore le médecin doit-il disposer du temps nécessaire pour accomplir cette mission. Cela suppose l'adéquation des effectifs médicaux et paramédicaux aux besoins, l'organisation interne des services hospitaliers, avec programmation rigoureuse des tâches de chacun et refus de sacrifier aux tâches administratives le domaine de la relation, sans pour autant céder à la tentation du « transfert de compétences ».

Ces préoccupations doivent être présentes à l'esprit des responsables d'unités de soins et des futurs « chefs de pôles », ces entités médico-économiques de la nouvelle « gouvernance hospitalière ».

Elle concerne également le médecin traitant à la fois consultant, conseiller, thérapeute, partenaire de contrats, conciliateur, orienteur, acteur de santé publique...

— **La formation des soignants et des patients :**

A la suite du rapport Cordier [22] l'Académie nationale de médecine a déjà pris position [23] sur cette importante question.

Le sens de la communication est rarement inné. Il s'acquiert, se perfectionne à travers un parcours semé d'obstacles qu'un apprentissage sérieux doit permettre de surmonter.

Qui faut-il former ? La réponse est simple : tous les acteurs de santé.

Actuellement la formation à la communication est quasi inexistante dans la plupart des établissements d'enseignement. Il est temps de l'assurer dans les facultés de médecine, les écoles d'infirmières, de kinésithérapeutes, de diététiciennes.

- En ce qui concerne **les étudiants en médecine**, il ne saurait être question de minimiser l'importance de la compétence technique. Jean Bernard l'a rappelé avec beaucoup de fermeté : « Le grand malheur pour un malade c'est d'être soigné par un médecin ignorant... La conscience sans la science est inutile, la sensibilité, même sincère, qui cache l'incompétence est dangereuse ».

Mais l'affirmation inverse des dangers de la « science sans conscience » est tout aussi vraie.

Ainsi l'objectif des études médicales doit-il être placé sous le signe de

l'harmonisation entre les acquisitions scientifiques et techniques d'une part, relationnelles d'autre part.

Ces dernières doivent être prises en compte dès les premières années, imprégner toutes les études de médecine et au-delà, dans le cadre de la Formation Médicale Continue [24].

Il serait important également que les directives européennes récentes concernant la réforme LMD (Licence, Master, Doctorat) de l'Enseignement Supérieur tiennent compte de cette dimension humaine de la médecine. Mais c'est surtout au contact des malades, au niveau des **stages** hospitaliers, dans les unités de soins palliatifs et chez le praticien que l'enseignement de la pratique de la communication prend toute son efficacité [25].

L'évaluation de cette formation est un problème important et difficile qui relève de l'évaluation des pratiques professionnelles en général. En ce qui concerne les pratiques médicales on ne dispose pas pour le moment de critères validés mais d'intéressantes études de performances sont en cours dans différents hôpitaux sur la base d'audits cliniques ou d'enregistrements vidéo.

L'épreuve des « cliniques » d'autrefois, passée en fin d'études et permettant d'observer le comportement effectif du candidat en présence du malade, mérite d'être rétablie.

- **Les enseignants** eux mêmes sont au cœur du problème. Ce sont eux qui, à l'amphithéâtre, au cours des stages, au lit du malade, forment l'étudiant par l'exemplarité de leur discours et de leur comportement. Leur aptitude à la communication devrait, là encore, être évaluée, aussi bien pour le recrutement des cadres que lors des opérations de promotion.
- **Les infirmières, les aide-soignantes, les kinésithérapeutes** passent plus de temps que les médecins auprès des malades et recueillent bien souvent leurs confidences. Ces personnels doivent être préparés dans leurs écoles respectives à cette dimension de leur future activité.

Dans certains services hospitaliers, au Canada en particulier, des **réunions hebdomadaires** regroupent, en présence du chef de service, tous les acteurs de santé qui échangent leurs témoignages, leurs préoccupations et leurs suggestions, pour le plus grand bien des malades et de leurs familles. Cette pratique devrait être généralisée.

- **Le personnel administratif** ne peut être dispensé de ces préoccupations et devrait bénéficier, lui aussi, d'une formation spécifique.
- **Le patient** lui-même enfin demeure le personnage central de la démarche médicale. Il doit également être formé [26, 27]. Il ne saurait ignorer que parallèlement aux droits qui lui sont justement reconnus il doit prendre conscience des choix restrictifs qu'imposent souvent les contraintes éco-

nomiques ; conscience aussi de ses responsabilités à la fois médicales et civiques, l'amenant à éviter la surconsommation médicale et à s'impliquer directement dans la prise en charge de sa maladie, surtout si elle a tendance à la chronicité. Les malades chroniques constituent en effet 80 % de la clientèle du généraliste [29].

A ce propos et dans le but d'éviter les litiges qui peuvent survenir au sujet de la prise en charge ou du remboursement d'une prestation, on ne peut que souhaiter, comme le suggère (art. 24) la loi du 13 Août 2004 relative à l'assurance maladie, que le médecin-conseil soit perçu par le patient non seulement comme un contrôleur mais aussi — son titre même l'indique — comme un conseiller.

Enfin la Haute Autorité de Santé récemment mise en place pourrait constituer la structure institutionnelle de référence garantissant la défense de la médecine, des soignés et des soignants.

- **Les médias**, intermédiaires de masse, jouent un rôle considérable dans la façon dont le public perçoit la médecine. Par impacts répétés, les journaux, la radio, la télévision finissent par modeler l'opinion des lecteurs, auditeurs ou spectateurs. Un colloque récent [29] a montré qu'un dialogue fructueux entre médecins et journalistes est possible et mérite d'être poursuivi si l'on veut concilier le droit légitime des citoyens à l'information et le nécessaire respect des valeurs éthiques essentielles.

Tous ces efforts devraient contribuer à promouvoir une véritable « culture de la communication », fondée sur l'attention au malade aussi bien en milieu hospitalier (réunions de service, diffusion des directives afin que tous les acteurs parlent d'une même voix, accueil des familles, mise à disposition de la charte du patient hospitalisé, d'un livret explicatif qui ne doit pas cependant se substituer « au colloque singulier », personnalisation de la prise en charge d'un même malade en évitant de multiplier les intervenants successifs) qu'en médecine libérale, urbaine ou rurale (développement des cabinets de groupe, des « maisons médicales », des réseaux de soins fondés sur la coordination multidisciplinaire). Alors la relation médecin-malade retrouvera sa qualité première, qu'elle n'aurait jamais dû perdre, la confiance partagée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PELLERIN D. — Médecine du xxi^e siècle : consumérisme ou humanisme ? *Bull. Acad. Sciences et Lettres Montpellier*, 2000, 31, 180-190.
- [2] MANTZ J.M. — Paternalisme du médecin ou autonomie du patient, in MANTZ J.M., GRANDMOTTET P., QUENEAU P., *Éthique et Thérapeutique : Témoignages européens*, Press. Univ. Strasbourg, 1999, 532 p.

- [3] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (J.O. n° 54 du 5 mars 2002).
Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (J.O. n° 182 du 7 août 2004).
Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (J.O. n° 190 du 17 août 2004).
Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie (J.O. n° 95 du 23 avril 2005) et ses décrets d'application n° 2006-119 et 2006-120 du 6 février 2006.
- [4] *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, n° 7, 1345-1354 séance du 9 octobre 2001.
- [5] *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2003, 187, n° 5, 997-1000 séance du 27 mai 2003.
- [6] Éthique de la relation soignant-soigné. 1^{er} forum alsacien d'éthique médicale. Colmar 2004. *Alsamed*, 2005, 45 et 46.
- [7] LLOCA G. — Communication médicale, Paris : Marketing, Ellipses, 159 p.
- [8] QUENEAU P., MASCRET D. — Le malade n'est pas un numéro, Paris : Odile Jacob, 2004, 357 p.
- [9] WOLTON D. — Il faut sauver la communication, Paris : Flammarion, 2005, 220 p.
- [10] DE CRECY H. — La consultation, Paris : Arturo Mio et Entre Chien et Loup, 2004, 12 p.
- [11] LYNN J. et al. — La perception par les membres de la famille de la mort des patients âgés et gravement malades. *Annals of Internal Med.*, 1997, 126 (2), 97-106.
- [12] RAPIN M. — Thérapeutique et Communication, *Concours Méd.*, 1979, 4469-4470.
- [13] KRESS J.J. — Impact de l'information médicale sur la personne du patient. *Jeudis de l'Éthique*, Strasbourg 2003.
- [14] AMBROISE-THOMAS P. — Réflexions sur le rôle, les missions et les attentes des médecins généralistes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186, n° 6, 1103-1109.
- [15] PAOLAGGI J.B., COSTE J. — La communication médecin-malade et ses déterminants culturels. Le raisonnement médical de la science à la pratique clinique, *Estem*, 258 p.
- [16] CONSOLI S.M. — Relation médecin-malade, in GRIMALDI A., COSSERAT J. *La relation médecin-malade. EMC référence*, Paris : Elsevier, 2004, 202 p.
- [17] GODEAU P. — Les héritiers d'Hippocrate, Paris : Flammarion, 2000, 317 p.
- [18] Avis n° 87 du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé : Refus de traitement et autonomie de la personne, 14 avril 2005.
- [19] GROMB S. — L'évolution du droit à l'information du patient. *Presse Med.*, 2003, 32, 5357.
- [20] QUERE F. — L'éthique et la vie. Paris : Odile Jacob, Points, 1991, 336 p.
- [21] ROUY J.L. — Annoncer un diagnostic, in GRIMALDI A., COSSERAT J. *La relation médecin-malade. EMC référence*, Paris : Elsevier, 2004, 202 p.
- [22] CORDIER A. — Rapport sur « Éthique et professions de santé » ; mai 2003. [http : //santé-gouv.fr/html/actu/cordier](http://santé-gouv.fr/html/actu/cordier)
- [23] PELLERIN D. — A propos du rapport Cordier : Éthique et Professions de Santé — médecine et humanisme. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2004, 188, n° 3, 539-546.
- [24] MILLETTE B. — L'apprentissage de la communication par les médecins. *Pédagogie Médicale*, 2004, 5, 110-126.
- [25] MANTZ J.M., BASTIAN B. — Une expérience de deux ans d'enseignement de l'éthique médicale en stage clinique hospitalier. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1991, 175, n° 8, 1229-1236.

- [26] LE CORPS Ph. — Education du patient. *Pédagogie Médicale*, 2004, 5, 82-86.
- [27] GAGNAYRE R., TRAYNAPD P.Y. — Éducation thérapeutique du patient, in GRIMALDI A., COSSERAT J. *La relation médecin-malade, EMC référence*, Paris : Elsevier, 2004, 202 p.
- [28] ASSAL J.P., GRANDMOTTET P. — Gestion des maladies de longue durée et Éthique, in MANTZ J.M., GRANDMOTTET P., QUENEAU P., *Éthique et Thérapeutique : Témoignages Européens, Press. Univ. Strasbourg*, 1999, 532 p.
- [29] Éthique, Médecine et Médias — 2^e forum alsacien d'éthique médicale, Strasbourg, 2005 (sous presse).

*
* *

L'Académie saisie dans sa séance du mardi 20 juin 2006, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Ce rapport, dans son intégralité avec les annexes,
peut être consulté sur le site
www.academie-medecine.fr

RAPPORT 06-19

au nom d'un groupe de travail***

Place des eaux minérales dans l'alimentation

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. EAU/COMPOSITION CHIMIQUE. AROMATISANTS. ÉTIQUETAGE ALIMENTS. RECHERCHE.

Mineral water as part of the daily diet

KEY-WORDS (Index Medicus) : MINERAL WATERS. WATER/CHEMISTRY. FLAVORING AGENTS. FOOD LABELING. RESEARCH.

Patrice QUENEAU *, Jacques HUBERT**

RÉSUMÉ

La qualité des eaux consommées en France est globalement excellente. Toutefois, le consommateur doit être clairement informé de leur composition et des mises en garde dont elles peuvent faire l'objet, ce qui est loin d'être le cas aujourd'hui. On distingue, pour l'essentiel : — Les eaux minérales naturelles pré-emballées, dont la pureté naturelle est garantie, qui ont l'avantage d'un nom commercial spécifique et d'une composition constante pour chaque source. Cependant, certaines d'entre elles comportent des concentrations d'ions trop élevées pour pouvoir être consommées sans restriction, ce qui, parallèlement, leur confère d'authentiques indications thérapeutiques (eaux riches en calcium, en sulfates...). — Les eaux de source pré-emballées, dont l'équilibre physico-chimique est contrôlé selon des normes, ce qui les met à l'abri de tout excès en minéraux. Cependant, ces eaux ont un nom commercial qui n'est pas spécifique d'une source — Les eaux de distribution publique, soumises après traitement aux normes de potabilité (contrôles réguliers), qui peuvent être bues toute une vie sans inconvénient. — Des « boissons supplémentées ou aromatisées à base d'eau de source ou d'eau minérale » régies par d'autres lois. Les eaux minérales naturelles distribuées en France présentent une grande richesse du fait de la diversité de leur origine et de leur composition, ce qui leur confère un large éventail d'utilisation. Il est préférable, pour la consomma-

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Service d'Urologie, CHU-Nancy

*** Constitué de : *Membres de l'Académie* : MM. J.M. BOURRE, D. COUTURIER, J.F. DUHAMEL, C.J. MENKÈS, J.P. NICOLAS, P. QUENEAU (Coordonnateur). *Invités* : MM. M. FANTINO, J. HUBERT, P. JUNGERS, B. VELLAS. *Experts consultés* : C. JAFFIOL, M-A. BRUHAT, D. GALLOT, J.-B. CHAREYRAS, M. DAUDON

tion familiale courante, d'utiliser une eau minérale naturelle peu minéralisée ou une eau de source, si l'on souhaite remplacer l'eau de distribution. Leur goût agréable en fait un précieux recours pour prévenir et traiter les pertes hydro-électrolytiques (fièvre, température extérieure élevée, traitement diurétique, diarrhée...), notamment chez les personnes âgées dont les besoins en eau sont élevés (1500 à 1700 mL/j) et qui doivent être encouragées à boire lorsque leur sensation de soif est altérée. A la différence des eaux de source, dont le résidu sec doit être < à 1500 mg/L, les eaux minérales, peuvent avoir des teneurs élevées en ions. Ceux-ci leur confèrent des effets bénéfiques sur la santé, telles les eaux riches en magnésium et surtout en calcium, utiles : — pour prévenir et traiter l'ostéoporose sans apport de calories, — en cas d'intolérance au lactose ou de consommation insuffisante de produits laitiers (enfants, femmes enceintes, personnes âgées...) — Les eaux fortement minéralisées peuvent être néfastes, notamment celles riches en sodium, qui peuvent rendre inopérant un régime hyposodé. Elles sont contre-indiquées en cas d'HTA, d'insuffisance cardiaque ou rénale (d'origine glomérulaire ou vasculaire), ainsi qu'en cas d'œdèmes et lors des corticothérapies prolongées. La teneur en sucre des eaux supplémentées aromatisées "à base d'eau minérale naturelle" fait aujourd'hui problème dans l'optique de la lutte contre l'obésité. Une dérive plus grave encore est représentée par le développement de boissons fortement sucrées et alcoolisées, les « prémix », amenant à d'authentiques accoutumances. D'où la nécessité : — d'améliorer notablement la lisibilité des étiquettes. Les teneurs ioniques, notamment en sodium, fluor et sulfates, doivent être indiquées en gros caractères et avec les mises en garde nécessaires si elles dépassent les limites légales. Il en est de même pour les eaux supplémentées en sucre dont la teneur doit être indiquée en équivalents de morceaux de sucre ou en g/L et non par 100 mL — de développer la recherche fondamentale et clinique dans le domaine des eaux minérales avec des méthodologies appropriées (études épidémiologiques...) afin d'obtenir des données fiables et conduire à des « niveaux de preuves » significatifs, pour décider des indications préférentielles et édicter les mises en garde à leur utilisation chez les sujets à risques particuliers (nourrissons, femmes enceintes, personnes âgées, malades atteints d'ostéoporose, de lithiase rénale, d'affections cardio-vasculaires, d'insuffisance rénale, etc).

SUMMARY

The overall quality of drinking water in France is excellent. However, the consumer needs to be provided with clear information on its precise composition and associated dangers. This is far from the case today. There are four main types of drinking water : — Bottled natural mineral water, guaranteed to be originally pure. This water is marketed under a brand name. Its chemical composition is stable for a given spring. However, the mineral content of some brands may be too high for the water to be drunk ad libitum. On the other hand, mineral water can have genuine therapeutic indications (e.g. calcium- or sulfate-rich water). — Bottled spring water. The physicochemical composition of the water must comply with certain standards, meaning that it must not contain excess minerals. However, a given brand name is not linked to a specific spring. — Tap water is subject to strict controls designed to ensure that it complies with relevant standards. There are no drawbacks to drinking tap water. — Fortified and flavored mineral or spring water-based beverages. These are covered by different legislation. The following remarks can be made with regard

to these different types of drinking water : a wide variety of natural mineral waters are sold in France. Their uses are manifold. If bottled water is chosen to replace tap water in the daily diet, it is preferable to use a natural mineral water low in minerals or bottled spring water. Because they have a pleasant taste, it is useful for the prevention and treatment of hydroelectrolytic loss (due to fever, high ambient temperatures, diuretic treatment, diarrhea, etc.). This is particularly true in the elderly, as their daily fluid requirements are high (1500 to 1700 mL) and they may not always feel thirsty. Unlike spring water (dry residue <1500 mg/L), natural mineral water is often rich in mineral ions such as magnesium and calcium. Because of their health benefits, these mineral water are useful for calorie-free prevention and treatment of osteoporosis, for subjects with lactose intolerance, and for diets low in dairy products (for children, pregnant women, the elderly, etc.). — Water with a high mineral content can be dangerous. Water rich in sodium can make inefficient a low-salt diet and is contraindicated in case of hypertension, heart or kidney failure, edema, and long-term steroid treatment. — The sugar content of fortified flavored natural mineral water has become a problem in the fight against obesity. -Even more worrying is the development of high-sugar alcoholic beverages — premixes- which can lead to addiction. The following measures should be taken : — Product labels should be easier to read. The ion content, especially in sodium, fluoride, and sulfates, should be written in large characters if above legal levels. The label should carry appropriate warnings. The sugar content of fortified mineral water should be given in sugarcube equivalents and g/L (not per 100 mL) ; — Experimental and clinical research on mineral water should be conducted, using appropriate methods such as epidemiological studies to collect reliable data and to obtain reliable evidence. There should be a special emphasis on the indications and on warnings, especially for at-risk individuals (newborns, pregnant women, the elderly, patients with osteoporosis, kidney stones, heart disease, kidney failure, etc).

CONCLUSION

LES EAUX DE BOISSON : UN PRODUIT ALIMENTAIRE BANALISÉ MAIS TRÈS SURVEILLÉ

De remèdes autrefois supposés spécifiques et distribués en pharmacie, les eaux minérales naturelles sont devenues un produit de consommation de masse, utilisées souvent sans discernement. En effet, la prise d'eaux minérales fait aujourd'hui en France, comme dans de nombreux pays, l'objet d'un *grand engouement*, conduisant à une certaine forme de « banalisation ». Il apparaît cependant que le choix de telle ou telle eau minérale est *peu déterminé par sa composition et ses caractéristiques physico-chimiques*, mais bien davantage par son *goût*, ainsi que sa *disponibilité*, sa *diffusion commerciale* et la *publicité* dont elle est l'objet.

A cet effet, il faut noter que leur minéralisation confère aux eaux minérales naturelles — et à leurs dérivés — un **goût agréable** qui les différencie d'une eau distillée, seule eau véritablement pure mais souvent perçue comme moins agréable à boire.

Les eaux de boisson sont **le produit alimentaire le plus surveillé en France**. Aussi **la qualité des eaux consommées en France est-elle globalement excellente**, pour autant que :

- certaines précautions soient prises pour éviter une mauvaise information du consommateur, d'où l'importance de la qualité des informations figurant sur les étiquettes des bouteilles.
- certaines clarifications légales soient mises en œuvre.

SYNTHÈSE SUR LES QUALITÉS DES CINQ PRINCIPAUX TYPES D'EAUX DE BOISSON CONSOMMÉES EN FRANCE

Outre certains cas particuliers (eaux de pluie récupérées en citerne, eaux adoucies, eaux des buvettes dans les stations thermales), il existe cinq principaux types d'eaux disponibles à la consommation :

Les eaux minérales naturelles pré-emballées, classées selon leur minéralisation (résidu sec après dessiccation à 180° C) :

- < 50 mg/L : très faiblement minéralisées
- 50 à 500 mg/L : faiblement minéralisées
- 500 à 1000 mg/L : moyennement minéralisées (les plus nombreuses)
- > 1500 mg/L : riches en sels minéraux

Ce sont des eaux **d'excellente qualité**, dont la **pureté naturelle est garantie** (bien que certains traitements soient autorisés), qui ont l'avantage d'un **nom commercial spécifique** et d'une **composition constante** pour chaque source d'eau minérale.

Cependant, *certaines comportent des concentrations d'ions trop élevées pour pouvoir être consommées sans restriction*, ce qui, à l'inverse, leur confère d'authentiques *indications thérapeutiques (eaux riches en calcium, en sulfates...)*.

Les eaux de source pré-emballées

D'origine souterraine, microbiologiquement saines et à l'abri de toute pollution, aptes à la consommation humaine sans traitement, ce sont également des eaux **d'excellente qualité**, dont l'équilibre physico-chimique est contrôlé selon des normes, ce qui les met à *l'abri de tout excès en minéraux*.

A contrario, ces eaux n'ont **pas d'obligation de stabilité** dans leur composition et, d'autre part, **leur nom commercial n'est pas spécifique d'une source** : ainsi *deux indications apparaissent sur les étiquettes* de ces eaux de source :

- le **nom commercial**, souvent en caractères très visibles

- le *nom de la source*, dont la taille typographique doit théoriquement être supérieure à celle du nom commercial, mais qui se révèle souvent moins bien lisible (choix de couleur terne).

Ainsi, **à un nom commercial identique correspondent souvent des sources différentes, de compositions différentes, avec parfois des variations importantes.**

L'information du consommateur doit être impérativement améliorée.

Les eaux de distribution publique

Soumises après traitement (chloration notamment) aux normes de potabilité à la fois bactériologiques et physico-chimiques (contrôles réguliers), *elles peuvent être bues toute une vie sans inconvénient, sauf en cas de pollution par des pesticides, des nitrates ou d'autres contaminants.* En cas de dépassement des seuils autorisés, une dérogation peut-être envisagée, à condition qu'il n'y ait pas de danger pour la santé. Cependant, dans certaines zones d'élevage intensif, la teneur en nitrates peut conduire :

- à interdire la consommation par les femmes enceintes et les nourrissons, dès que la teneur en nitrates dépasse 50mg/L.
- à restreindre la consommation par tous les citoyens dès que la teneur en nitrates dépasse 100mg/L.

Autres eaux : eaux supplémentées et eaux aromatisées

D'apparition récente sur le marché, mais en pleine expansion, ces eaux ne sont pas soumises à la même législation et posent le redoutable problème de **l'addition de sucre**, qui constituent un **apport calorique supplémentaire**, parfois élevé, **facteur d'obésité chez l'enfant et l'adolescent, notamment.** Ces eaux sucrées devraient être soumises à la *même limitation que les sodas* pour leur distribution dans les établissements scolaires.

Ainsi, sont commercialisées de **nouvelles variétés de boissons « à base d'eau de source ou d'eau minérale naturelle »** (selon les mentions figurant sur les étiquettes), supplémentées en glucides voire enrichies en calcium, ainsi que des **eaux aromatisées**, le plus souvent sucrées.

Or, relevant de la législation des boissons rafraîchissantes sans alcool, ces eaux dépendent de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) et non plus de l'AFSSA (sauf si elles sont enrichies en sels minéraux ou en d'autres substances, avec une revendication sur le plan de la santé).

L'eau d'origine est *a priori* celle de la même marque que pour les eaux minérales, mais celle-ci n'est pas précisée pour la plupart de ces boissons.

Eaux purifiées reconstituées

Apparaissent également, largement dans le monde, mais encore que de façon anecdotique aujourd'hui en France, des **eaux produites par traitement** (osmose inverse), généralement à partir d'une ressource en eau (qui peut être une eau de distribution), puis additionnées de différents sels minéraux adaptés aux goûts et aux habitudes du pays concerné et distribuées en bouteilles.

Sur le plan légal, ces eaux bénéficient du même flou juridique et posent les mêmes problèmes concernant l'information du consommateur.

PLACE DES EAUX MINÉRALES NATURELLES DANS L'ALIMENTATION

Leur goût agréable en fait **un moyen utile d'hydratation et d'apport de nombreux ions**. En cas de *risque de déshydratation* — et plus encore lorsque la sensation de soif est altérée, avec dégoût de l'eau — les eaux minérales naturelles sont d'un précieux secours prévenir et traiter les pertes hydro-électrolytiques (fièvre, température extérieure élevée, traitement diurétique, diarrhée...), notamment chez les personnes âgées dont les besoins en eau sont plus élevés que ceux de l'adulte (1 500 à 1 700 mL/j).

Les eaux minérales naturelles distribuées en France présentent une **grande richesse** du fait de la diversité de leur origine et de leur composition, ce qui leur confère un **large éventail d'utilisation**. La stabilité de leur teneur en minéraux et en oligo-éléments garantit la constance de leur composition.

La plupart des eaux minérales naturelles peuvent être consommées par toutes les catégories de la population (hormis les nourrissons et certains malades), grâce à leur teneur modérée et équilibrée en minéraux ainsi qu'en oligo-éléments.

À la différence des eaux de source, dont le résidu sec doit être inférieur à 1 500 mg/L, les eaux minérales, non soumises à cette restriction, peuvent avoir des teneurs élevées en ions. Celles-ci leur confèrent des **effets bénéfiques sur la santé**, telles les **eaux riches en magnésium et surtout en calcium**, particulièrement **indiquées** :

- **pour prévenir et traiter l'ostéoporose** sans apport de calories,
- **en cas d'intolérance au lactose ou de consommation insuffisante de produits laitiers** chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées notamment.

Contre-indications : hormis les cas où est recherché un effet thérapeutique, plusieurs eaux minérales ont cependant une composition telle qu'elles ne doivent pas être proposées comme boissons de consommation courante. Il en

est ainsi des eaux fortement alcalines, ainsi que de celles dont la teneur en *fluor* et/ou en *sulfates* est excessive.

Dangers des eaux minérales supplémentées

- **La teneur en sucre des eaux supplémentées aromatisées “ à base d’eau minérale naturelle ”** fait aujourd’hui problème dans l’optique de la **lutte contre l’obésité**, notamment chez les adolescents. Une réduction de leur teneur en sucre serait hautement souhaitable.
- Une dérive *plus grave encore* est représentée par le développement de boissons **fortement sucrées et alcoolisées, amenant à d’authentiques accoutumances** : cette association est pernicieuse car le goût sucré masque celui de l’alcool : ces « **prémix** » posent aujourd’hui en France un problème de santé publique majeur, qui trouve dans « l’ambiance des eaux minérales » un vecteur redoutable, à combattre de toute urgence et par tous moyens appropriés.

RECOMMANDATIONS DE L’ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

AMÉLIORER L’INFORMATION DU CONSOMMATEUR, NOTAMMENT PAR DES ÉTIQUETTES PRÉCISES, EXPLICITES ET « LISIBLES »

Le plus souvent, le consommateur n’a pas conscience de la composition des eaux minérales qu’il consomme, de surcroît souvent en grande quantité (un litre par jour voire davantage). Son information doit donc être améliorée en devenant plus précise, plus explicite et plus « lisible » (sur des étiquettes notamment). D’où plusieurs recommandations :

- **Améliorer notablement la lisibilité de la composition des eaux minérales.** Les teneurs ioniques, notamment en **sodium**, **fluor** et **sulfates**, doivent être systématiquement indiquées en **gros caractères** et de manière **compréhensible** avec **indications explicites** concernant les **teneurs excessives en certains minéraux et oligo-éléments** (et donc « non potables » au sens réglementaire du terme). Ceci, afin de permettre au consommateur de faire un choix éclairé :
- en fonction d’*indications particulières* : par exemple, choix d’eaux riches en *calcium* chez l’enfant et chez les personnes âgées, notamment *atteintes d’ostéoporose* ; ou recours à des eaux riches en sulfates, pour lutter contre la *constipation*, notamment chez le petit enfant ou la femme enceinte (utilisation au long cours par contre déconseillée).
- en fonction de *contre-indications particulières* : par exemple, s’abstenir d’eaux riches en sodium chez des malades hypertendus ou atteints d’une

autre maladie cardio-vasculaire, hépatique (cirrhose...), rénale (d'origine glomérulaire ou vasculaire), ou encore d'œdèmes ou recevant un traitement corticoïde.

- **Modifier les informations sur les eaux supplémentées non aromatisées “à base d'eau minérale naturelle”**. Au lieu de l'information nutritionnelle standard mentionnant l'absence de calories, de protéines, de lipides et de fibres alimentaires (qui n'a *aucune pertinence concernant de l'eau*), les teneurs en minéraux et en oligo-éléments devraient être indiquées comme pour l'eau minérale native, avec les restrictions indiquées ci-dessus.
- **Exprimer la teneur en sucre des eaux supplémentées aromatisées en g/L et non par 100 mL**, indication trompeuse pour le consommateur, car risquant de lui faire croire à une teneur en sucre *dix fois inférieure* à sa teneur réelle.
- **L'utilisation du nom de la source pour des boissons sucrées est elle-même très discutable**, car elle laisse entendre que ladite boisson bénéficie des seules propriétés de l'eau minérale d'origine, alors qu'elle cache des **supplémentations dangereuses (boissons sucrées)**. La **réglementation** de ces boissons demande à être reconsidérée.

L'objectif final est *de conseiller d'adopter, pour la consommation familiale courante, une eau minérale naturelle peu minéralisée ou une eau de source*, si l'on souhaite remplacer l'eau de distribution.

DÉVELOPPER LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET CLINIQUE DANS LE DOMAINE DES EAUX MINÉRALES

Une recherche fondamentale doit être développée afin de mieux préciser les mécanismes d'action sur l'organisme des eaux minérales et de leurs composants. Une telle recherche doit ainsi soutenir la recherche clinique (sur le rôle du CO₂ par exemple).

Une recherche clinique de qualité est à développer, au bénéfice de **méthodologies appropriées** (études épidémiologiques...) avec leurs difficultés et leurs limites. Cependant, des travaux ciblés, menés en toute indépendance scientifique et s'inspirant des *critères mis en place par l'Académie pour encadrer la recherche clinique thermale*, doivent permettre d'obtenir des données fiables et conduire à des « **niveaux de preuves** » **significatifs**.

Propositions de thèmes prioritaires de recherche clinique :

- l'utilisation des eaux minérales chez les **personnes ou des malades à risques particuliers** : nourrissons, femmes enceintes, personnes âgées, malades atteints d'ostéoporose, de lithiase rénale, d'affections cardio-vasculaires, d'insuffisance rénale, etc...

- **la question des teneurs élevées en sodium**, qui doit faire l'objet d'études complémentaires, afin de mieux préciser :
 - les rôles respectifs et à long terme des anions HCO_3^- et Cl^- sur la pression artérielle.
 - les limites d'utilisation et les contre-indications des eaux riches en sodium dans la consommation courante régulière, et plus encore chez les malades porteurs de maladies cardio-vasculaires, rénales (d'origine glomérulaire et vasculaire) et hépatiques.
- **les indications et les contre-indications d'eaux minérales à composition particulière** (riches en calcium, en sulfates, en magnésium...). Dans l'exemple de **l'ostéoporose**, plusieurs travaux ont démontré une bio-disponibilité équivalente entre le calcium de l'eau minérale et celui des laitages. Peu d'études, par contre, ont été consacrées à *son effet sur la densité osseuse* et aucune sur sa *capacité éventuelle à prévenir les fractures osseuses*. En outre, le rôle des anions, carbonates ou sulfates, qui accompagnent le calcium, reste controversé. De même, il y a lieu de préciser l'action de la silice (contenue dans certaines eaux) sur le métabolisme osseux.
- **les dangers des eaux minérales supplémentées en sucre et/ou en alcool (« prémix »)**

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 14 novembre 2006, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

*Ce rapport dans son intégralité, peut être consulté sur le site
www.academie-medecine.fr*

Séance Solennelle

Proclamation des résultats du concours 2006

Raymond ARDAILLOU *

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Mes chères Consœurs, mes chers Confrères,
Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs les lauréats,

L'Académie nationale de médecine distribue en 2006 trente-trois prix séparés en quatre groupes, les prix généraux, les prix de médecine, les prix de chirurgie et les prix de cancérologie. Essayons de comparer le palmarès d'aujourd'hui à celui proclamé il y a cent ans. En 1906, trente quatre prix furent décernés sur un nombre total de cent quatre vingt-un manuscrits présentés. Alexandre Motet qui occupait, à l'époque les fonctions de Secrétaire annuel, commentait le palmarès à cette même tribune. Tous les intitulés des prix, sauf celui de l'Académie, ont changé depuis cette époque. Les candidats ne soumettaient pas comme maintenant un dossier, mais un manuscrit relatant les observations cliniques, les études histologiques ou les expériences qu'ils avaient effectuées. Ces dissertations étaient précédées par une épigraphe en latin ou en français. Un des lauréats, auteur d'un mémoire sur les troubles oculaires chez 473 malades atteints de paralysie générale syphilitique, avait choisi « *Primum observare* », ce qui reste un bon conseil pour les cliniciens et les chercheurs. Plusieurs lauréats portaient des noms qui sont devenus célèbres et ont été élus plus tard à l'Académie. Le prix Audiffret qui correspondait à un titre de rente de 24 000 Frs germinal fut attribué à Albert Calmette et à Camille Guérin pour un travail sur l'origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et le rôle de l'ingestion de lait provenant de vaches tuberculeuses. Ils devaient ultérieurement mettre au point la première vaccination anti-tuberculeuse et être élus à l'Académie, le premier en 1919, le second en 1935. Camille Guérin en fut même le Président. Joseph Castaigne et Francis Marie Rathery obtinrent le Prix Campbell-Duperris pour l'étude anatomique, clinique et expérimentale des lésions du tube contourné du rein. Le néphrologue que je suis doit rappeler la place de pionniers de la néphrologie française tenue par ces deux médecins. Ils furent les premiers à proposer une technique d'exploration de la fonction rénale par mesure dans l'urine de l'excrétion d'un colorant. Ils étudièrent l'histologie des maladies rénales et insistèrent sur la valeur diagnostique de la protéinurie. Tous deux furent aussi académiciens après

* Secrétaire général adjoint de l'Académie nationale de médecine

avoir été élus, respectivement, en 1939 et 1932. Un pavillon de néphrologie à l'Hôpital Tenon porte le nom de Joseph Castaigne. Antoine Bécclère fut récompensé par le prix Daudet pour son travail sur « cancers et rayons X ». Il fut le premier à soigner les cancers par radiothérapie. Les rapporteurs de son dossier notent malicieusement que « Antoine Bécclère fait preuve d'un enthousiasme excessif auquel il convient d'apporter de sérieuses réserves ». Cela nous confirme que les précurseurs ont toujours de la peine à imposer leurs découvertes. Antoine Bécclère fut élu à l'Académie en 1908, deux ans après avoir obtenu un prix et son nom a été donné, entre autres, à un Hôpital de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Emile Brumpt obtint le Prix Monbinne pour une étude sur la maladie du sommeil où il prouva le rôle de la mouche Tse Tse dans la transmission de cette trypanosomiasse et étudia les complications nerveuses de la maladie. Il est un des pères de la parasitologie en France et fut élu à l'Académie en 1919. Si j'ai analysé le palmarès de 1906, peut être une année particulièrement féconde, c'est pour vous montrer que les académiciens de cette époque savaient reconnaître les talents. Je suis persuadé, à lire le palmarès de 2006, que nous continuons dans cette voie. Si la radiothérapie du cancer existe toujours, Gérard Tobelem, lauréat de la subvention de l'Académie, nous montre que l'angiogenèse peut devenir une cible thérapeutique. Hubert Vaudry, lauréat du prix de l'Académie, nous fournit l'exemple de tout ce qu'apporte la physiologie comparée à la connaissance des peptides hormonaux. Gérard Karsenty, lauréat du prix Drieu-Chollet, a identifié les systèmes de régulation de la masse osseuse, question essentielle avec le développement de l'ostéoporose accompagnant le vieillissement de la population. Jean-Claude Dussaule continue le travail de Castaigne et Rathery, même s'il s'intéresse plus au glomérule qu'au tubule. Emmanuel Lansac nous montre comment une bonne connaissance de l'anatomie cardiaque est à la base d'innovations dans la chirurgie valvulaire. Enfin, il faut citer parmi les chercheurs français les plus originaux Jean-Paul Renard pour ses travaux sur le transfert nucléaire dans un ovocyte chez l'animal qui ouvrent la voie à la thérapie par les cellules souches et Moshe Yaniv pour ses travaux sur les facteurs contrôlant le cycle cellulaire et la croissance tumorale et sur l'implication des virus dans le développement des cancers. Si M Yaniv avait concouru en 1906, il aurait pu choisir comme épigraphe latine cette phrase d'Ovide : « *Causa latet, vis est notissima* » que l'on peut traduire par : « La cause est cachée, l'effet est évident ». J'ai la conviction que les candidats que nous avons retenus sont aussi novateurs que pouvaient l'être, il y a cent ans, leurs prédécesseurs, même s'ils ont abandonné les maximes latines. C'est un honneur pour l'Académie nationale de médecine de contribuer ainsi au développement de la recherche médicale dans notre pays.

PRIX GÉNÉRAUX

SUBVENTION DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — 22 500 €

Attribuée au docteur Gérard TOBELEM et à son équipe de Paris, pour leurs travaux intitulés *Mécanismes et modulation de l'angiogenèse*.

PRIX DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — 30 400 €

Accordé au docteur Hubert VAUDRY et à son équipe de Rouen, pour leurs travaux sur *l'Identification de nouveaux neuropeptides et de leurs récepteurs*.

PRIX JANSEN — 10 670 €

Décerné au docteur Éric HONORÉ et à son équipe de Valbonne (06), pour leurs travaux *Canaux ioniques et pathologies associées*.

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

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

Attribué au docteur Bruno LUCAS de Paris, pour ses travaux de recherche sur *l'Autoréactivité des lymphocytes T périphériques : mise en évidence et régulation*.

PRIX HUGUES GOUNELLE DE PONTANEL — 325 €

Attribué à Mademoiselle Juliette GUITARD de Paris, pour son *Etude expérimentale de l'effet des probiotiques sur l'infection par Cryptosporidium parvum*.

PRIX ALBERT SÉZARY — Deux prix annuels de 7 600 €

— l'un décerné au docteur Raymond BAGNIS de Papeete-Tahiti, pour ses *Travaux sur la ciguatera effectués à l'Institut Louis Malardé* en collaboration avec les docteurs Mireille CHINAIN et Anne-Marie LEGRAND.

— l'autre accordé au Professeur Patrice NORDMANN de Kremlin-Bicêtre, pour ses travaux sur *Les résistances aux antibiotiques émergentes*.

PRIX MICHEL NOURY — 15 245 € Non décerné.

PRIX PIERRE ET CÉLINE LHERMITE — 610 €

Donné au docteur Jean-Pierre DESPRES de Sainte-Foy, Québec, pour ses travaux sur *Le traitement de l'obésité : il faut porter une attention particulière aux patients à haut risque représentant une obésité abdominale*.

PRIX DRIEU-CHOLET — 30 450 €

Attribué au docteur Gérard KARSENTY et à son équipe de Houston, Texas, pour leurs travaux sur le *Contrôle central de la masse osseuse et de la différenciation ostéoblastique*.

PRIX ÉLOI COLLERY — 45 000 €

Attribué en deux parts égales :

— Au docteur Jean-Claude DUSSAULE et à son équipe de Paris, pour leurs travaux sur les *Mécanismes de progression et de régression de la fibrose rénale*.

- Au docteur Jean-Paul RENARD et à son équipe de Jouy-en-Josas, pour ses *Travaux sur la différenciation embryonnaire et l'évaluation à long terme du clonage chez l'animal*.

PRIX MAURICE-LOUIS GIRARD — 600 €

Décerné au docteur Delphine BORGEL de Paris, pour son *Projet de recherche centré sur le rôle de Gas6 et de la protéine S (PS), deux protéines vitamine K-dépendantes présentant une très forte homologie de structure, dans la protection de l'endothélium vasculaire*.

PRIX JACQUES SALAT-BAROUX — 7 500 €

Attribué au professeur Robert Geoffrey EDWARDS de Cambridge, pour l'*Ensemble de son œuvre scientifique en particulier pour la mise au point de la fécondation in vitro dans l'espèce humaine et pour ses études sur les cellules souches embryonnaires*.

PRIX DE MÉDECINE

PRIX ACHARD-MÉDECINE — 430 €

Décerné au docteur David MOULIN de Laxou, pour sa thèse intitulée *Identification de cibles pharmacologiques des agonistes de PPAR γ responsables de leurs potentialités anti-arthritiques*.

PRIX BERTHE PÉAN — 680 € Non décerné.

PRIX LÉON BARATZ — 250 €

Donné au docteur Martine GAVARET de Marseille, pour sa thèse sur *La localisation non invasive des activités intercritiques électriques et magnétiques dans l'épilepsie. Validation par la SEEG.*

PRIX DOCTEUR DAROLLES — 280 €

Décerné au docteur Didier GUILLEMOT de Paris, pour ses travaux intitulés *Analyse pharmaco-épidémiologique des relations entre l'exposition médicamenteuse des populations et le risque infectieux.*

PRIX LIAN-ESCALLE — 260 € Non décerné.

PRIX AUGUSTE SECRÉTAN — 4 950 €

Accordé au docteur Véronique HOUFFLIN DEBARGE de Lille, pour sa thèse sur *Les conséquences hémodynamiques et endocriniennes d'un stress nociceptif fœtal.*

PRIX JOSEPH-ANTOINE MAURY — 600 €

Décerné au docteur Céline CATELIN de Kersaint-Plabennec (29), pour ses travaux sur *L'impact des stratégies environnementales et comportementales sur la réponse physiologique, comportementale et biologique au stress et à la douleur lors d'une procédure de routine chez le nouveau-né.*

PRIX DESCHIENS — 640 €

Donné au docteur Aline MUNIER de Dakar, pour ses travaux sur *L'évaluation de la mise en application des tests rapides pour le diagnostic de paludisme en milieu rural sénégalais : étude dans la zone de Niakhar.*

PRIX HENRI BARUK — 275 € Non décerné.

PRIX JEAN-FRANCOIS COSTE — 460 €

Accordé au docteur Michel MAZEVET de Clamart, pour sa thèse intitulée *Edmond Locard (1877-1966), la criminalistique moderne.*

PRIX AIMÉE ET RAYMOND MANDE — 22 500 €

Attribué au docteur Claudine PIQUE et à son équipe, de Paris, pour leurs travaux intitulés *Découverte des modifications post-traductionnelles de l'oncoprotéine Tax du virus de la leucémie de l'adulte (HTLV-1) et de leurs rôles dans l'activité transcriptionnelle de la protéine.*

PRIX VICTOR ET CLARA SORIANO — 190 € Non décerné.

PRIX PROSPER VEIL — 7 600 €

Décerné au professeur Philippe GAIN de St-Étienne, pour ses travaux intitulés *Biologie, ingénierie et imagerie de la greffe de cornée.*

PRIX LUTTE CONTRE L'ALCOOLISME — 7 600 €.

Accordé au professeur Michel REYNAUD de Villejuif, pour sa *Lutte contre l'alcoolisme et autres addictions.*

PRIX LUTTE CONTRE LE TABAGISME — 7 600 €

Donné au docteur Anne-Laurence LE FAOU de Paris, pour ses *Mesures de santé publique dans l'aide individuelle à l'arrêt du tabac.*

PRIX JEAN DI MATTEO — 620 €

Décerné au docteur Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ de Nancy, pour sa thèse intitulée *Déterminants génétiques et nutritionnels de l'homocystéine : études de populations et association avec les maladies cardiovasculaires.*

PRIX SERGE GAS — 620 €

Accordé au docteur David TOUTOU, de Paris, pour sa thèse *Vers une nouvelle approche de la responsabilité médicale.*

PRIX JEAN-CHARLES SOURNIA — 1 600 €

Attribué au docteur Jérôme GANASSA de Strasbourg, pour sa thèse intitulée *De l'exercice illégal de l'art de guérir dans le Haut-Rhin au XIX^e siècle français.*

PRIX DE CHIRURGIE ET SPÉCIALITES CHIRURGICALES

PRIX BELGRAND-CHEVASSU — 340 €

Décerné au docteur Sandrine LEROY de Paris, pour ses travaux sur *La prédiction du reflux vésico-urétéral lors d'une première infection urinaire fébrile chez l'enfant*.

PRIX HENRI MONDOR — 930 € Non décerné.

PRIX ÉMILE DELANNOY-ROBBE — 38 000 €

Accordé au docteur Emmanuel LANSAC et à son équipe de Paris, pour leurs travaux *De l'anatomie à la chirurgie conservatrice de la valve aortique — Une histoire d'anneaux*.

PRIX D'UROLOGIE — 1 100 €

Attribué au docteur Francis DUBOSQ de Paris, pour ses travaux intitulés *Signature génétique de la récurrence précoce des tumeurs vésicales superficielles par combinaison des profils d'expression de trois gènes*.

PRIX DE CANCER

PRIX PAUL MATHIEU — 3 850 €

Décerné au docteur Dominique HEYMANN de Nantes, pour ses travaux intitulés *De l'étude des processus ostéolytiques associés aux tumeurs osseuses primitives au développement d'une bi-thérapie des ostéosarcomes*.

PRIX AMÉLIE MARCEL — 330 € Non décerné.

PRIX HENRY ET MARY-JANE MITJAVILE — 38 000 €

Accordé au docteur Moshe YANIV et à son équipe de Paris, pour leurs *Travaux concernant la relation entre les virus oncogènes à ADN et le développement tumoral*.

PRIX GALLET ET BRETON — 30 400 €

Donné au professeur Jamal TAZI et à son équipe de Montpellier, pour leurs *Travaux dans le domaine du métabolisme des ARN messagers chez les métazoaires*.

PRIX CANCER — 1 050 €

Attribué au docteur Sophie PACZESNY de Vandœuvre-les-Nancy, pour sa thèse intitulée *Réponses immunitaires chez les patients atteints d'un mélanome métastatique après vaccination par des cellules dendritiques dérivées de progéniteurs CD34+*.

ATTRIBUTION DE MÉDAILLES

La Grande Médaille est attribuée au professeur Pierre MAROTEAUX.

Trois médailles d'or :

- à **France Parkinson** pour l'information et l'aide aux personnes atteintes de la Maladie de Parkinson dans leur traitement et leur rééducation.
- à **Handicap International** pour le traitement des handicaps et l'aide aux victimes de mines anti-personnelles.
- à l'**Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)** pour l'organisation du dépistage néonatal d'affections héréditaires dans l'ensemble des maternités du pays.

IV^e Journée du livre

Le Prix Jean Bernard a été décerné à Marie Didier pour son roman *La nuit de Bicêtre* (Gallimard).



Les membres du Bureau et les lauréats 2006.

Pour un retour à l'humanisme : la nécessaire complémentarité des droits et des devoirs des soignés et des soignants

Denys PELLERIN *

1946. Depuis seulement quelques jours, j'ai pris mes fonctions à l'Hôpital Trousseau. Je porte avec émotion et fierté la blouse blanche et le tablier que l'on appelle — allez savoir pourquoi — *l'élève et l'expert* et la capote de gros drap bleu qui atteste de votre qualité d'Interne des Hôpitaux de Paris. J'examine un enfant dont un testicule n'est pas descendu. Que faire ? Faut-il l'opérer dès maintenant ? Est-il préférable de prescrire un traitement médical ? Les parents perçoivent mon hésitation. La phrase jaillit, sans appel : « *c'est vous qui savez, Docteur !* ». Cette même phrase que deux ans plus tôt, médecin-aspirant servant dans la nouvelle armée française, j'avais l'habitude d'entendre : « *c'est toi qui sais, Toubib !* ».

1960. Toujours aux Enfants-Malades, je suis Chirurgien des hôpitaux et déjà très spécialisé dans la chirurgie des malformations congénitales des nouveaux-nés. Elles ne se révèlent alors seulement qu'à la naissance et mettent en péril immédiat la vie de l'enfant. L'enfant qui vient de nous être transféré de la maternité ne va pas bien. Il est cyanosé, sa respiration est courte et haletante. Le diagnostic, déjà cliniquement évident sera très vite confirmé par l'examen radiologique : l'hémi thorax gauche est occupé par des anses intestinales dilatées, herniées à travers un orifice du diaphragme. Elles occupent la place du poumon, le cœur lui-même est refoulé vers la droite et gêne à son tour la fonction du seul poumon droit fonctionnel. L'opération est désormais possible. Les progrès de l'anesthésie, de la réanimation désormais servie par des examens biologiques précis, rendent désormais possible la correction chirurgicale de ces anomalies qui, il y a seulement quelques années, étaient incurables et conduisaient à la mort de l'enfant quelques heures seulement après la naissance. Mais je sais qu'il n'y a cependant que 50 % de chances de guérison. C'est alors le taux moyen de survie de toutes les anomalies congénitales révélées à la naissance. Que faire ? Il y a là le jeune père, effondré, et les parents de la jeune mère demeurée à la maternité, dans l'angoisse, privée de son bébé. Même réponse ! *Faites ce qu'il faut, Docteur, c'est vous qui savez !* »

J'opère. L'enfant guérira.

2004. Toujours à Necker Enfants-Malades, c'est au cours de la surveillance de la

* Président de l'Académie nationale de médecine

grossesse, bien avant la naissance, qu'est décelée la hernie diaphragmatique. Les médecins de l'équipe pluridisciplinaire en charge du diagnostic prénatal savent qu'en dépit des progrès considérables de la réanimation et de la très grande expérience des chirurgiens et des néonatalogistes, la chance de guérison sans séquelle ne dépasse toujours pas 50 %. Les parents sont longuement informés du risque. L'interruption médicale de la grossesse peut être envisagée. Après longue réflexion, ce sera leur choix. Un an plus tard *les médecins sont traduits en justice* (et bientôt relaxés, il est vrai).

Ainsi, en quelques décennies, le médecin est passé du privilège d'une confiance en son savoir, sinon en son infaillibilité, à la condition d'accusé, voire de coupable.

Ce passage de *l'infailibilité à la faillibilité* a fait l'objet, ici même en janvier dernier, d'une réflexion de philosophes, de juristes et de médecins, dans le cadre du Séminaire Canguilhem...

J'avais eu l'honneur d'être invité à intervenir en conclusion de ce colloque. J'avais intitulé mon propos « *de l'infailibilité à la faillibilité : plaidoyer pour une nouvelle culture* ».

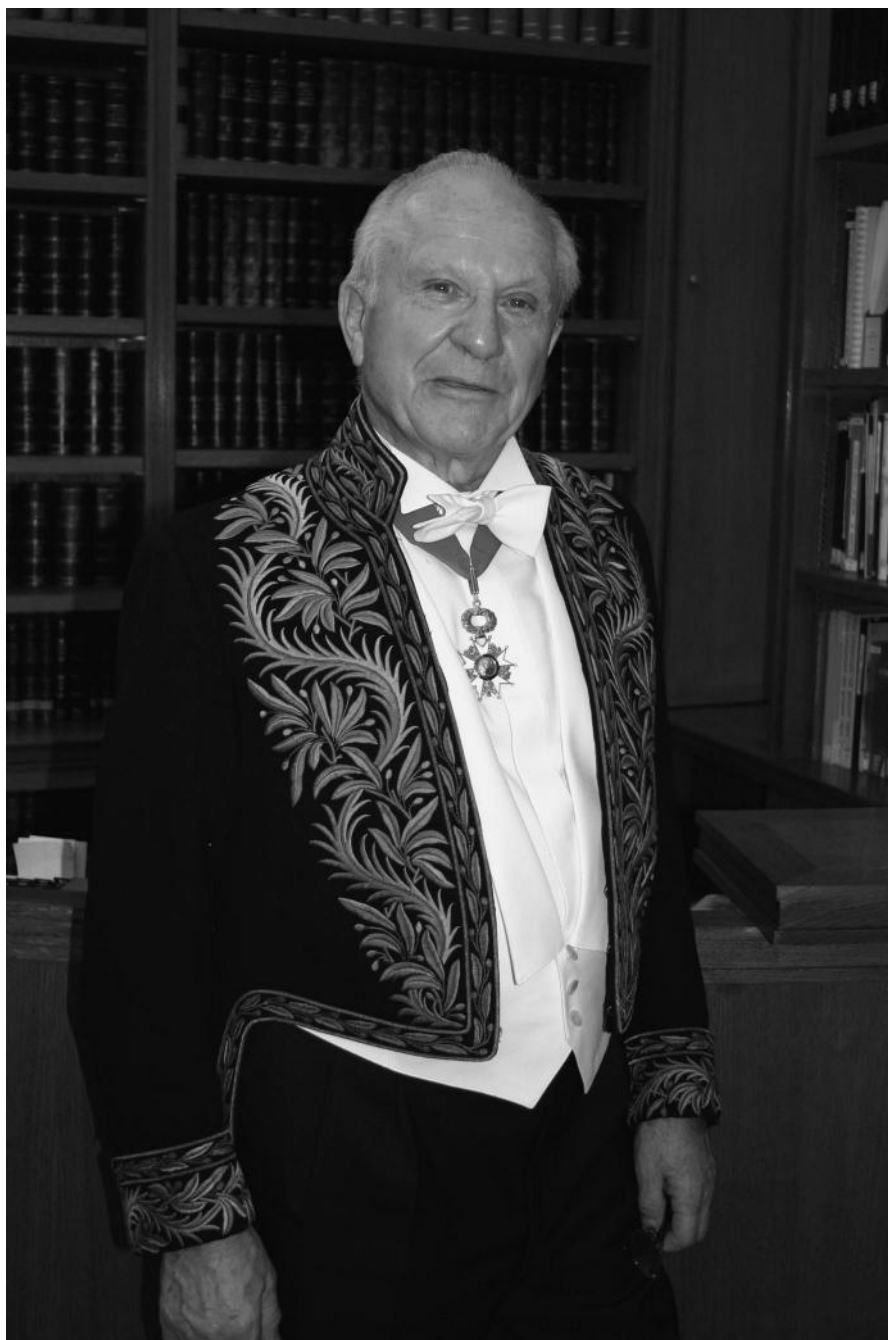
La tradition de notre Compagnie laisse à son Président le libre choix du thème de son propos lors de la séance solennelle annuelle qui marque la fin prochaine de son mandat. Il ne vous étonnera pas que j'aie choisi de poursuivre devant vous ma réflexion sur ce qu'il faut bien appeler — et je ne suis pas le seul à l'appeler ainsi — une dérive culturelle de notre société. Il ne suffit pas de regretter la *tradition humaniste* qui a fait la gloire passée de la médecine française, et d'en appeler à la modernité. *La situation actuelle n'est pas saine et ne peut perdurer*. Certains de ceux qui s'étonnent de ce rapide changement seraient tentés d'y voir seulement la manifestation d'une certaine idéologie politique encore récemment exprimée et sur laquelle il serait aisé de revenir.

Il est à craindre que les profondes modifications survenues dans la relation « *soigné-soignant* » traduisent de façon durable le changement des comportements et des mentalités qui ont marqué notre société au fil des dernières décennies.

L'autonomie de la personne humaine

La base éthique et philosophique de cette situation est *la primauté donnée à la personne humaine dans son autonomie*. Notion qui s'est imposée aux nations libres à la fin de la seconde guerre mondiale qui avait été marquée par les violations dramatiques et délibérées des droits de l'homme que l'on sait.

Une succession de déclarations solennelles et de textes réglementaires traduisent les étapes successives de cette évolution de la société. En atteste notre arsenal juridique depuis le préambule de notre constitution, en 1946, qui anticipait la — *déclaration universelle des Droits de l'homme de Nuremberg en 1948* — jusqu'à la *loi du 4 mars 2002* qui qualifie de « *droits des malades* » ce qui était jusqu'alors le « *devoir des*



Denys PELLERIN, président sortant

médecins ». Le même mouvement s'est accéléré dans le cadre européen très influencé par la culture anglo-saxonne. Il devait ramener la relation patient-médecin à celle d'un consommateur avec son fournisseur.

On se souvient que dans notre pays le véritable coup d'envoi de cette nouvelle conception de la médecine de soins fut donné par l'arrêt de la 1^{re} Chambre civile de la Cour de Cassation du 25 février 1997. Certes, cet arrêt vise l'ensemble des pratiques professionnelles de tous les débiteurs contractuels ou légaux dans une formule générale. Mais il y est expressément formulé « *l'assimilation de l'acte médical, résultat d'un assentiment aux soins proposés, au contrat passé avec n'importe quel fournisseur ou prestataire de service* ».

Aujourd'hui, dans les textes de nos partenaires européens, le mot « médecin » ne figure plus. Il est remplacé par « *prestataire de soins* » !

De l'humanisme au consumérisme

Cet arrêt Hédreul s'inscrivait bien dans le nouveau courant de pensée. En effet, quelques mois plus tôt, en 1996, un rapport de Claude Evin devant le Conseil Economique et Social sur les droits de la personne malade, avait mentionné sans ambages : « *le fondement philosophique de l'obligation d'informer est le droit de chacun à être traité dans le système de soins en Citoyen et en adulte responsable... Il s'identifie insensiblement aux droits du consommateur vis-à-vis des fournisseurs de soins et prestataires de services de santé* ». On se souvient que c'est alors que s'installa, puis s'amplifia une profonde modification de la relation traditionnelle médecin-malade. Le passage bien réel de **l'humanisme au consumérisme**¹.

Il y a bientôt dix ans de cela !

Quelques mois après l'arrêt de la Cour de Cassation, le législateur estima que l'exigence d'un consentement éclairé de la personne qui se prête à des actes de recherches, tel que l'avait précisée, en 1988, la loi « Huriet » devrait être étendue aux actes de soins. Saisi sur ce point d'une demande d'avis du Gouvernement, le Comité Consultatif National d'Éthique, dans son rapport n° 58 de juin 1998 y vit le passage d'une « *ambiance de paternalisme* », où il était entendu que le médecin décide plus ou moins unilatéralement de ce que doit être le bien du patient, et l'impose « *à une ambiance plus contractuelle, où le médecin tient compte de ce que le patient considère comme son bien, et négocie avec lui les modalités de son intervention* »². Par sa décision du 5 janvier 2000, le Conseil d'État alignait sa position sur celle de la Cour de Cassation. Il soumettait le médecin hospitalier aux mêmes obligations. Bien qu'elle ne l'ait jamais ratifiée, allez savoir pourquoi, notre réglementation s'alignait sur la

1. PELLERIN D. — Médecine du XXI^e siècle : consumérisme ou humanisme ? *Bulletin de l'Académie des Belles Lettres et Sciences de Montpellier*, nouvelle série, 2000, 31, 180-190.

2. Comité Consultatif National D'Éthique : consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. Rapport et recommandations, 12 juin 1998, n° 58.

déclaration de la *Convention Européenne sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine* adoptée à Oviedo le 4 avril 1997.

La conséquence logique et immédiate de la modification de la relation traditionnelle médecin-malade s'exprima initialement, vous vous en souvenez, par la revendication de la mise à disposition de chacun de son *dossier médical*.

Dans cette logique de consommateur, (encore souvent malgré lui, tant est encore forte dans notre société la tradition hippocratique), le malade doit être le détenteur du document qui le concerne ; il conteste que puisse demeurer une zone de secret médical. Les dispositions législatives désormais inscrites dans le code de la santé publique, du droit de la personne à disposer de son dossier médical présentent cette évolution comme l'un des éléments indispensables à la prise de décision éclairée dans l'expression de l'*autonomie de la personne*.

Aujourd'hui, dix ans plus tard, tente de se mettre en place un dossier médical personnel informatisé. Après avoir refusé qu'un médecin puisse s'abstenir d'y faire figurer des données personnelles qu'il estime être du domaine du secret de sa réflexion, les représentants des usagers exigent de pouvoir y enlever, à leur initiative, les informations qu'ils ne souhaitent pas y voir figurer ; le futur DMP, est à l'avance, amputé de toute exhaustivité et pire encore, sera de ce fait totalement inutilisable pour une exploitation épidémiologique qui serait pourtant si nécessaire pour remédier à la carence totale en ce domaine qui caractérise notre santé publique.

Les changements de comportement et de culture de notre société

La Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 *relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé* achevait de démontrer les changements de comportement et de culture de notre société.

Les médias ont joué et joueront de plus en plus à cet égard un rôle très important. *Internet* donne aux consommateurs l'accès à de multiples informations, ils se voient offrir des agents pharmacologiques ou méthodes de traitement plus ou moins « parallèles » qu'ils accueillent sans discernement. Il devient illusoire de vouloir les protéger en censurant l'information, comme de retirer de la vente des médicaments jugés dangereux ou insuffisamment efficaces qu'ils trouveront aisément s'ils le souhaitent. Et sur les effets pervers desquels ils n'auront bien évidemment aucun recours.

Mais aussi les « *consommateurs de soins* » ont été sollicités et souvent même emportés par des **mouvements d'opinion** qu'une ampliation médiatique sans discernement peut rendre incontrôlable jusqu'à en pervertir l'intention. Ce fût bien le cas avec le **principe de précaution**, *aujourd'hui inscrit dans la constitution* ! Nous sommes bien loin de l'énoncé initial d'un article du code rural qui visait essentiellement les questions d'environnement.

Pour éviter la survenue d'un risque hypothétique dont la menace ne repose sur aucun fondement scientifiquement établi, notre société en est venue, au nom du PP,

à formuler jusqu'à la démesure des exigences sécuritaires. Toujours mal remise des événements du sang contaminé, successivement menacée par le prion de la vache folle, le S.R.A.S, la dioxine, la grippe aviaire et autre chikungunya, force est de reconnaître que ces faits s'inscrivent dans la crise spirituelle qui, dans les dernières décennies, a profondément touché nos sociétés occidentales de culture judéo-chrétienne. La volonté divine, la providence, le destin, sont des arguments qui ne font plus recette. La société cultive ses angoisses sans par ailleurs maîtriser les fantasmes et les craintes que génèrent en elle le progrès et ses inconnues. Voyez les O.G.M. !

Cette exigence sécuritaire s'exprime aussi au quotidien, vis-à-vis du prestataire de soins, le médecin. A l'excessive indulgence, à l'infailibilité, que d'ailleurs le médecin ne revendique pas, s'est substituée au quotidien la menace de la plainte en justice ! L'homme souffrant, le prochain sur le chemin de Samarie, est devenu client consommateur d'assistance, d'autant plus aisément exigeant du service attendu qu'il n'est pas directement le payeur de la prestation exigée.

Qui plus est : à l'exigence sécuritaire et au mythe du risque zéro, la société dans sa culture d'assistance a progressivement associé une *exigence indemnitaire*. Ce qui conduit à l'impérieuse nécessité de trouver sinon toujours un coupable du moins un responsable, *celui qui a failli* ! Dans les situations qui nous concernent ce ne peut être que le médecin, réduit à sa condition de prestataire de service, *lui qui* de toute évidence est faillible. Le titre IV de la loi du 4 mars 2002 qui traite de l'indemnisation des risques sanitaires, parle « *d'aléa médical* » pour désigner ce que l'Académie nationale de médecine préfère appeler « *les événements indésirables* ». Je n'hésite pas à dénoncer, pour la déplorer, cette dérive consumériste. La médecine n'est pas un produit marchand et le slogan racoleur « *satisfait ou remboursé* » ne saurait être appliqué au malade, qui n'est pas seulement un « *consommateur de soins* ».

L'incompréhension et la méfiance réciproque n'ont pas leur place entre ceux qui souffrent et ceux qui soignent.

Le *défaut de communication entre soignants et soignés* que je ne méconnaissais pas n'explique pas tout, mais plus encore n'excuse pas tout. Il faut admettre qu'en à peine quelques décennies, la médecine a profondément changé et reconnaître également que les médecins ont changé, eux aussi.

Si je devais sacrifier au « parler correct », je dirais qu'il nous faut donc maintenant quitter le patient devenu *consommateur de soins*, pour nous intéresser au *produit de consommation, la médecine*, après quoi nous verrons ce qu'il en est advenu du *prestataire de service, le médecin*.

La médecine a profondément changé

Hier elle était une médecine de *symptômes et de diagnostic* qui conduisait à l'attente d'une évolution connue donc prévisible dont on s'efforçait d'atténuer des symptômes par des médicaments dont on nous révèle aujourd'hui qu'ils n'avaient aucune

efficacité. Mais *c'était une médecine de proximité, d'écoute, de présence, de dialogue, de confiance dont on n'attendait pas le miracle, mais la chaleur humaine*. Aujourd'hui la médecine met au service du malade les possibilités fantastiques de progrès scientifiques et techniques.

On est passé *d'Hippocrate au Scanner* ! écrivait le philosophe. On est aujourd'hui bien au-delà.

La médecine est maintenant capable d'apporter la guérison d'un très grand nombre de maladies, le retour même à la vie quand elle semblait définitivement compromise : le triomphe de la « réanimation » au sens propre du terme. Prodige de la modernité. Réponse à portée de main au rémanent phantasme de *l'immortalité*. Près de 80 % des décès surviennent à l'hôpital. La mort n'y est pas acceptée comme la fin de vie, inéluctable, terme de chaque existence, mais vécue comme un échec cuisant de la médecine ! Mais aussi sans aller jusque-là, médecine qui ne se contente plus de *diagnostiquer*, encore que les progrès de l'imagerie et de la biologie en accroissent chaque année les possibilités, donc le succès et les exigences, mais *médecine curatrice*, qui traite, qui répare, qui corrige, qui remplace, qui séduit, qui enivre, dans le tourbillon de la modernité de la communication, mais aussi *qui illusionne, jusqu'à créer l'illusion de sa totale fiabilité, du succès certain et du risque zéro* !

Force est de reconnaître qu'il y a aujourd'hui deux médecines

Celle que je viens de décrire est globalement la *médecine hospitalière publique*.

Elle représente à *peine* 25 % des actes médicaux. Elle est *technique, scientifique, collective, dépersonnalisée*. Le malade est un « *cas* » où trop souvent comme l'a si bien écrit le Doyen Queneau, « *le malade est un numéro* », pas un individu, pas une personne. Il n'est pas rare que le médecin auquel le malade a donné son consentement au traitement proposé soit celui qu'il verra le moins, le plus rarement, durant son séjour au cours duquel il passe de visage en visage, de mains en mains, jusqu'alors inconnues et souvent encore anonymes. Durant tout ce « *parcours* » d'un examen à l'autre, d'un laboratoire à un autre, le malade est prié de s'intégrer à la machine hospitalière qui fonctionne « *pour elle-même* » avec ses habitudes, ses rites, ses horaires, et parfois ses parfums de café, et ses bavardages indifférents aux oreilles anxieuses ou impatientes qui les saisissent. Le retard, voire les freins mis dans nos hôpitaux publics à mettre en place la *chirurgie ambulatoire* dont le principe est inverse traduit cette inertie de la culture hospitalière. En chirurgie ambulatoire tout le dispositif est mis en place autour du malade et en fonction du malade.

C'est dans la *pratique médicale hospitalière que surgissent les incompréhensions* quand survient *l'événement indésirable*. Comment, cependant, le médecin pourrait-il être insensible à la légitime interrogation marquée d'incompréhension lorsque survient *l'événement inattendu* dont les manifestations peuvent être sévères, voire tragiques par les conséquences fonctionnelles voire vitales qu'elles entraînent ? Elles ne figuraient pas au contrat, comme les mentions quasi illisibles sur un contrat

d'assurance dont la révélation ne vous apparaît « qu'après ». Il est alors bien difficile de faire comprendre à l'usager ou à ses proches que *le médecin a l'obligation de moyens mais que l'on ne peut exiger de lui l'obligation de résultat, que le risque zéro n'existe pas !*

A côté de cette médecine scientifique et technique perdure *la médecine de proximité*, la médecine de terrain, la médecine qui fut si longtemps celle du « médecin de famille », mais y a-t-il encore des familles vivant groupées au même lieu, leurs vies durant ? Alors médecin qualifié désormais de *généraliste*, aujourd'hui promu au rang de *médecin traitant* choisi non pas pour la confiance qu'on lui accorde, *mais imposé*, sous peine de pénalisation dans les remboursements de la sécurité sociale.

Cette médecine au quotidien en apparence moins valorisante assume *plus des trois quarts* des actes médicaux. Elle est faite d'écoute et de dialogue, n'exige pas moins de compétence, de bon sens clinique et de don de soi. Comment ne serait-elle pas dévalorisée, « *mon petit médecin de quartier !* » dès lors que sa pratique relève avant tout de la relation humaine obsolète, privée de l'aura de la technique et de la modernité ? *Cette pratique médicale n'est pas, elle non plus, exempte de risque et d'erreur*. Erreur de diagnostic, toujours possible, bien évidemment, mais dont il ne peut être tenu pour coupable s'il est de bonne foi. Plus souvent retard au diagnostic dans des situations difficiles ou inhabituelles. Prescriptions inadaptées de médicaments : elles peuvent être cause d'accident iatrogène. Mais vous l'aurez remarqué, erreur ou faute rarement relevée parce que survenue encore heureusement dans le cadre d'une relation duale, humaine, dont la confiance n'est pas exempte, et qui comporte compréhension mutuelle et tolérance, voire indulgence, parfois jusqu'à l'excès. A l'inverse, contrôles sans doute nécessaires, mais de plus en plus contraignants de prescriptions abusives de médicaments, d'exams complémentaires inutiles, ou d'arrêts de travail trop aisément consentis, chez des patients en mal-être qui représentent près de 75 % de leur clientèle.

C'est une toute autre médecine, dès lors qu'elle fait appel à des techniques dont on croit — à tort — qu'elles sont totalement fiables et ceux qui les utilisent toujours responsables quand elles sont mises en défaut. On l'a vu avec la pratique libérale de l'échographie pour diagnostic anténatal que j'ai évoquée au début de mon propos.

Les médecins eux aussi ont changé

Les modifications culturelles touchent les médecins eux-mêmes. Le fait est indéniable.

— *Les modalités d'entrée dans les facultés de médecine* favorisent plus les étudiants avides de connaissances scientifiques que ceux qui sont pétris d'humanisme. Bientôt quarante ans après la démagogie soixante-huitarde, une inexcusable faiblesse politique fait perdurer l'accès des étudiants sans sélection en première année de médecine, en dépit d'un *numerus clausus* inévitable pour l'accès à la deuxième année d'études. Il en résulte un stérile combat, souvent inutilement prolongé deux années

durant, dont les élèves provenant des filières scientifiques du baccalauréat sortent plus facilement vainqueurs que ceux provenant des filières littéraires. Aujourd'hui, en dépit d'un sensible desserrement du *numerus clausus*, 87 % des étudiants sont éliminés. Ceux qui entrent en deuxième année ont déjà perdu au mieux une année, deux années le plus souvent, à des enseignements théoriques qui les ont tenus éloignés « du lit du malade » et pourtant si nécessaires à leur formation de médecins. Par ailleurs, rares sont aujourd'hui les médecins « entrés en médecine par *sacerdoce* » en réponse à une « *vocation* » dont la motivation était le service à l'autre, le service *de* l'autre. Chaque année encore heureusement, quelques-uns de ces apôtres entrent dans nos facultés. Ils sont de plus en plus rares.

— ***Un enseignement plus scientifique qu'humaniste*** : ceux-là mêmes dont la motivation initiale se référait à Hippocrate, sont bien vite séduits par les prodigieuses novations de la biologie, de la génétique, de l'imagerie. Beaucoup succombent alors au *mirage*. Ils feront carrière hospitalière. Leur devenir sera jugé à l'aune de leurs publications scientifiques, reflet incontestable de leur compétence. Leur relation au malade n'est pas et de loin, le critère de leur promotion. Comment alors s'étonner que beaucoup de nos médecins hospitaliers *passent plus de temps au laboratoire ou devant l'écran de leur ordinateur qu'à répondre aux angoisses du malade brutalement immergé dans un monde hospitalier dont les usages et le langage même lui sont étrangers* ?

— ***Une moins grande disponibilité*** : qui aurait pu penser qu'un jour viendrait où la réduction du temps de travail s'appliquerait aux soignants ? Le fait est pourtant là, sournoisement installé depuis quelques années dans la fonction publique hospitalière et aujourd'hui, *non seulement consacré mais revendiqué*. Les jeunes médecins, comme les autres catégories professionnelles n'admettent plus de sacrifier à leur profession leurs loisirs et leur vie familiale. Ils rechignent à prendre des gardes. Les week-ends sont sacrés et font l'objet dans leur attribution de marchandages sans fin ! ***Enfin n'a-t-on pas dû sacrifier à la directive européenne et imposer le repos compensatoire obligatoire après toute garde de nuit !*** On s'étonnera alors du manque de personnel toujours évoqué pour justifier le fait qu'un patient hospitalisé n'est pas assuré de voir chaque dimanche un médecin, je ne dis même pas *son* médecin ! Bien évidemment le dispositif de sécurité est en place et interviendra au moindre événement. Mais rien n'en transparaît. Le malade n'a bien souvent comme seul interlocuteur que la généreuse aide-soignante qui lui assure l'indispensable et ne manque pas de l'accompagner d'une parole de réconfort. Cette « ***philosophie du loisir utopique*** » comme la qualifiait Hans Jonas, reflet évident du culte de la personne et de son autonomie *atteint maintenant aussi les médecins généralistes*. Rares sont désormais ceux qui acceptent d'être disponibles à toute heure du jour et de la nuit, Le fait a eu déjà les conséquences que l'on sait sur la réponse aux « *urgences* » *qui se pressent dans les hôpitaux* : 80 % d'entre elles, devraient relever d'un avis médical de proximité.

J'arrête là mon analyse d'une situation dont chacun s'accorde à reconnaître la dérive.

Il est à craindre que les mesures comptables, les schémas régionaux et les mesures nouvelles de gouvernance ne suffisent pas à y porter remède.

C'est bien de l'introduction pernicieuse d'une conception nouvelle de la médecine qu'est venue la rupture. Du passage d'une conception *téléologique* de la médecine à une conception *déontologique*, diront les philosophes. Sans doute, mais on ne saurait se satisfaire du seul constat.

Il s'agit de l'homme, et plus encore de l'homme malade qui n'est pas alors seulement un consommateur de soins. **Les lois sont faites par les bien portants. L'homme souffrant ne peut se satisfaire de technique et de réglementation.**

Une nouvelle culture : des droits et des devoirs

J'ai l'illusion de penser qu'il nous faudrait aller résolument vers une nouvelle culture. Je m'explique :

Droits et devoirs des bien portants. Droits et devoirs des soignants. Droits et devoirs des malades.

Les droits et devoirs des bien portants

— *est aujourd'hui de passer d'une culture d'assistance à une culture de la responsabilité*. On ne peut en effet revendiquer sa liberté, son autonomie, sans en accepter la responsabilité. En matière de soins, on ne peut revendiquer le droit de décision et ne pas assumer sa responsabilité en matière de gestion de son capital santé. Cela passe par assumer sa responsabilité en matière d'hygiène de vie, de prévention, par l'acceptation de certaines priorités de santé publique mais aussi par accepter sa faiblesse, *assumer ses risques* et le jour venu, jusqu'à *vivre sa propre mort*.

— *autonomie mais solidarité*. L'être autonome n'est jamais seul. Il est une part de la société dans laquelle il vit. Ce qui implique qu'il soit attentif aux besoins de l'autre. En ce sens apparaît la *dérive de notre système de sécurité sociale*, notamment par la quasi-généralisation du tiers payant, *facteur de déresponsabilisation et d'égoïsme*. *Heureux consommateur de soins qui n'est pas le payeur de sa commande* ! Bien sûr il la paye d'une certaine façon, mais il ne se rend pas compte. Dans la relation consommateur-prestataire de service, un troisième acteur est présent, tout puissant mais insaisissable : *la sécurité sociale*. Alors au consommateur insatisfait et revendicateur qui dit « *j'y ai droit* », le prestataire ne peut que répondre : « *Elle n'à qu'à* » augmenter les moyens, donner du personnel, etc. La loi du 4 mars 2002 qui ne traite que du Droit des malades, sans rappeler quel est le devoir des bien portants, apparaît bien, comme le remarquait E. Hirsch, plus une loi de « *démagogie sanitaire* » qu'une loi de « *démocratie sanitaire* ». Cette exigence de solidarité devrait imposer au consommateur de soins de se préoccuper *du coût des dépenses qu'il induit*. Déjà le médecin de son côté est de plus en plus sensibilisé à cet aspect de sa pratique. Cela devrait le conduire à *refuser de satisfaire les exigences irraisonnées* qui

lui sont formulées en matière d'investigations, de prescriptions, d'arrêts de travail : **définir les choix collectifs**. La solidarité devrait imposer de réserver tous les moyens disponibles pour assurer à chacun, sans aucune distinction, les soins de la meilleure qualité et efficacité possible dans les situations déterminées et consenties dans une politique de choix collectif des priorités en matière de santé. Dans un rapport publié en 2000, il y a six ans déjà, à l'élaboration duquel j'avais eu l'honneur de contribuer, le Comité Consultatif National d'Ethique avait souligné *l'exigence éthique de ces choix qui doivent nécessairement tenir compte des données coût-efficacité et bénéfice coûts basés sur rigoureuse évaluation*. Ils avaient jusqu'ici manqué totalement dans notre système. L'audition du Président de la Haute autorité de santé, ici même, il y a quelques semaines permet d'espérer une évolution en ce sens.

Cette nouvelle culture passe-t-elle par une remise en cause de notre système d'assurance-maladie ? Ma réponse est claire : c'est une nécessité.

Décrit comme le meilleur du monde, notre système doit avoir atteint ses limites puisqu'il a donné lieu à des rapports récents très sévères des plus hautes institutions de contrôle mais aussi à tant d'insatisfactions de ses usagers et que ses acteurs vivent désormais sous la menace permanente de la judiciarisation : quel bilan !

Le devoir des soignants doit être aussi au cœur de cette nouvelle culture :

— **devoir de compétence** : cette question recouvre beaucoup des actuelles préoccupations.

La *formation des étudiants en médecine*, l'adéquation de la pratique médicale avec la formation reçue. La *formation continue* des praticiens. *L'évaluation régulière des compétences* en fonction de l'expérience. Problème qui revient à la discussion toujours prégnante, « *proximité – sécurité* », c'est à dire « *proximité – qualité* ».

— **devoir de qualité** : de la qualité de *chacun des gestes*, de *chacun des acteurs*, de *chacune des actions* qui concourent aux soins car c'est de la qualité que résulte la sécurité. Dans l'activité si complexe qu'est devenue la médecine hospitalière, on ne saurait trop souligner l'indispensable prise en compte de la notion de **qualité systémique**, pour laquelle, suivant l'initiative de notre confrère Georges David, notre Compagnie a résolument engagé le combat.

— **devoir d'humanité** : en médecine, il ne saurait y avoir de qualité sans humanité. C'est là toute la différence avec les autres produits de consommation, les autres prestations de service.

L'oublier ou le nier est oublier ou nier ce qu'est l'homme, fait de chair mais aussi de cœur et d'esprit. De cette chair, de ce cœur, de cet esprit dont sont faits aussi ceux qui ont accepté la mission de soigner celui qui souffre. Un récent rapport de notre Compagnie présenté à cette tribune par notre confrère Mantz faisait de *l'empathie* une exigence absolue dans toute relation soigné-soignant. Si donc je reconnais aux malades le *droit* à revendiquer de ceux qui les soignent compétence et humanité dans

un système *qui allie qualité et sécurité*, cela appelle en retour **un devoir des malades, celui de revenir de la méfiance à la confiance. Il faut lui en donner les moyens.**

Cette confiance, je l'ai dit, n'a jamais été vraiment ébranlée dans la relation du patient avec le médecin praticien. Il est loin d'en être ainsi en médecine hospitalière inévitablement déshumanisée. L'individu souffrant se sent perdu, écrasé dans ce monde scientifique et techniques dont il ne comprend qu'à peine le langage. N'en est il pas de même pour tout homme brusquement confronté au monde judiciaire ? Il est vrai que tout prévenu qui va devoir demeurer en ce monde inconnu de lui se voit aussitôt proposer, par la loi, la présence d'un avocat,... l'aide d'un homme de confiance. **Pourquoi le médecin traitant ne serait-il pas le médecin de confiance ?** Ce serait sans doute plus dans sa vocation d'être aux côtés de son patient quand son état requiert des soins hospitaliers que d'être *le médecin flicard* chargé d'éviter que son patient s'écarte d'un parcours de soin. Certes ce serait là **une nouvelle culture, et pourquoi pas ?**

L'Académie nationale de médecine est profondément préoccupée de la situation actuelle de notre système de santé. La plupart des points que j'ai évoqués devant vous, ont fait l'objet d'une réflexion approfondie de notre Compagnie. Travail des commissions, groupes de travail, séances thématiques, rapports y ont été consacrés. Ceux et celles qui en ont été les acteurs auront pu s'y reconnaître au fil de mes propos. Je veux ici les remercier. Ils m'ont aidé et conforté dans ma réflexion personnelle qui était le thème de mes propos. Bien évidemment, j'en revendique la totale responsabilité.

CONCLUSION

Pour conclure, permettez-moi de reprendre la fomule de Gandhi citée par René Cassin lui-même : « **les droits de l'homme n'ont d'autres fins que lui permettre de remplir ses devoirs** ¹ ».

Cette nécessaire complémentarité des droits et des devoirs, des bien-portants, des soignés et ce serait là **une nouvelle culture, et pourquoi pas ?**

1. Dans un article paru dans *Mélanges offerts à Polys Modinos*, éditions Pedone, 1968, intitulé : « De la place faite aux devoirs de l'individu dans la Déclaration universelle des droits de l'homme ».

A propos du droit d'ingérence

Mario STASI *

Monsieur le Président,
Mesdames, Messieurs les Académiciens,
Mesdames, Messieurs,

J'imagine aisément que chacun de vos invités en vos séances solennelles vous dit l'honneur qu'il ressent à se trouver parmi vous. Je ne craindrai pas de les imiter et de vous dire cet honneur pour moi d'avoir à m'exprimer devant votre illustre assemblée. Cet honneur, je le dois à l'invitation de votre président, à son amitié, sans doute au souvenir récent de nos séances de travail en commun au Comité Consultatif Naturel d'Éthique où si souvent, lui mieux que moi et moi avec autant de conviction que lui, défendions ce qu'il est convenu d'appeler nos valeurs. J'aurai donc, je l'espère, son indulgence. Je compte aussi sur la vôtre en voyant parmi vous certains de mes amis, quelques-uns de longue date, et desquels aussi je me sens bien proche.

Indulgence car la question que je me pose sur la raison de ma présence parmi vous, c'est la même qu'avocat je me posais à mon admission au CCNE.

L'éthique — et il en sera question aujourd'hui — l'avocat qui est l'homme du droit partagé, du droit partisan, du droit partial est-il autorisé à en parler puisqu'aussi bien l'éthique se présenterait comme la référence à un absolu ou à tout le moins comme une démarche pour le rechercher et pour y tendre ?

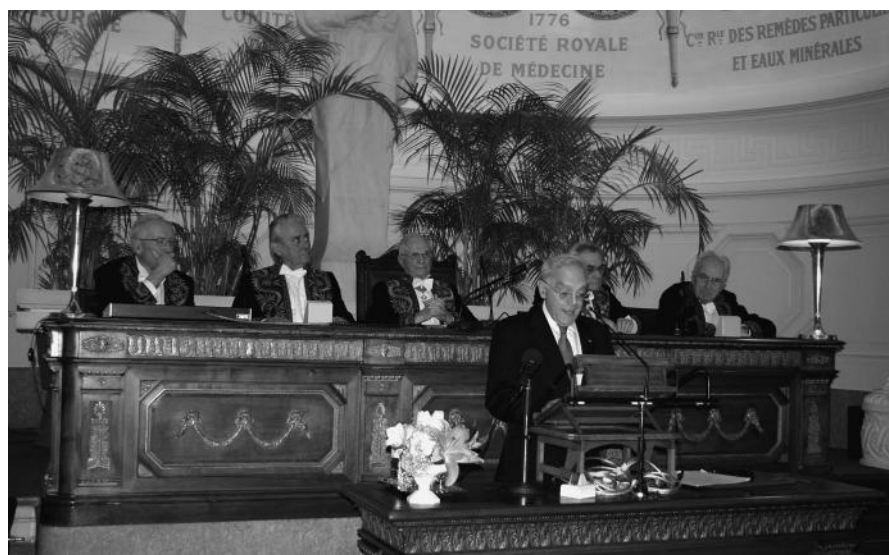
Et puis, pire encore, l'avocat n'est-il pas le mercenaire, celui-là qui se vend à qui lui demande de défendre sa cause ? Alors est-il en droit de parler d'éthique ?

Permettez-moi de dire que oui, il le peut. Il existe une éthique de l'avocat et j'en sais de mes Confrères ici et ailleurs qui le vivent ce souci d'éthique depuis leur prestation de serment et quoi qu'il en ait parfois coûté pour eux.

On peut être partisan dès lors qu'on est loyal,
on peut être acharné dès lors qu'on est respectueux de l'autre,
et la contradiction que l'avocat doit faire naître dans le débat,
le rôle qui est le sien aux côtés d'une partie
est déjà une règle de morale, presque une règle éthique.

Et puis, et surtout,

* Ancien Bâtonnier, Avocat à la Cour, Membre du Comité consultatif national d'éthique



Monsieur Mario STASI, Ancien Bâtonnier

Il y a peu je lisais une phrase d'Aimé Césaire et en la lisant je pensais qu'il me fallait vous la faire connaître pour que nous comprenions mieux ce qui nous fait semblables vous et nous.

Césaire disait :

« Ma bouche sera la bouche des malheurs qui n'ont pas de bouche,
ma voix la liberté de celles qui s'affaissent au cachot du désespoir »

et s'adressant plus particulièrement aux avocats, il nous invitait à être
« la voix de l'homme sans voix ».

Pour nous, l'écoute d'abord et puis parler au nom de l'autre.

pour vous, l'écoute de l'autre d'abord et puis le soigner,

parler quoi qu'il en coûte pour nous,
pour vous, le soigner jusqu'au bout ;

À l'égard de cet autre, qu'il soit proche ou lointain dès lors qu'il souffre — de ses droits bafoués — ou de la maladie qui le mine et que, avec la misère qui l'entoure et la pauvreté qui l'entourne, il n'imagine pas qu'on puisse le guérir ou même le soulager, n'est-ce pas la même démarche ? Et la maladie n'est-elle pas aussi une forme d'injustice ?

Et ces frontières des Droits de l'Homme, comme ces frontières de la précarité sont-elles si loin de nous qu'à parler de droit d'ingérence on n'évoquerait que de lointains voyages, des horizons étrangers, des frontières à franchir, alors que vous comme nous, nous le savons, l'homme qui souffre n'a qu'une patrie, la souffrance et que cette patrie est bien souvent si proche de nous au cœur même de nos cités, en nos prisons comme en nos hôpitaux, aux portes de nos prétoires comme en nos dispensaires.

Mais peut-être, faut-il aller la chercher, la trouver cette souffrance au plus loin avant que de la découvrir à nos côtés...

Ce que je voudrais aujourd'hui évoquer en vous parlant du droit d'ingérence, c'est à partir de quelques expériences d'avocat, à partir de quelques considérations sur la justice internationale, réfléchir moi-même — et je vous remercie de m'en donner l'occasion — sur ce qui peut justifier cette démarche vers l'autre, sur les limites qui peuvent parfois lui faire obstacle.

*
* *

La première fois, une des toutes premières en tout cas où j'ai eu à franchir frontières et océans pour répondre à un appel, c'était il y a plus de trente ans, après le coup d'Etat de Pinochet au Chili. On jugeait un médecin nommé Préfet de sa province par Allende et il encourait la peine de mort. Ici en France, un groupe de vos confrères — à leur tête Claude Kordon que certains d'entre vous connaissent sans doute et que je

retrouve avec bonheur à notre Comité National d’Ethique — a pensé qu’il fallait renforcer la défense que tentait courageusement un avocat local. C’était à Valdivia dans le Sud du Chili. S’y rendre, était-ce exercer un droit d’ingérence ? Faire valoir qu’il n’y a pas de frontière pour la défense lorsque des droits fondamentaux sont en cause, et puis y aller, comme en force, n’était-ce pas exposer au pire celui qu’on voulait aider.

Je me vois encore solliciter le visa nécessaire, faisant valoir à mes interlocuteurs que je serai — j’en étais sûr, disais-je — le témoin du respect qui ne pouvait manquer d’être le leur des règles de droit universellement admises. Je fus autorisé à plaider. Mais sur place le juge à qui je m’efforçais de faire valoir qu’il ne pouvait juger mon client en application d’une loi sur un État de siège promulguée postérieurement à son arrestation, donc inapplicable aux faits qui lui étaient reprochés, — à vrai dire le seul exercice de son mandat de Préfet de province — le juge donc de me répondre que peu lui importait une telle règle que je lui disais universelle au regard de l’état dans lequel “ ils ” avaient laissé le pays “ de equis a equis menos veinte ”. Lui en conséquence entendait juger selon sa conscience.

C’était comme sa résistance à ma propre ingérence.

Mais si j’évoque ce souvenir, c’est pour autre chose de plus significatif encore. Mon client après le procès — le verdict était annoncé pour les semaines à venir — m’a suggéré d’intervenir en sa faveur auprès du Général Commandant Militaire de la province devenu à Santiago l’adjoint direct de Pinochet. J’obtiens un rendez-vous et avant toute chose je dis au Général qu’il pouvait juger ma démarche bien audacieuse et surtout inutile puisque je lui demandais d’intervenir dans un contexte bien difficile en faveur d’un de ses ennemis politiques, et que s’il le jugeait ainsi, je le remerciais de m’avoir reçu et qu’on en resterait là.

Et en réponse, je ne l’oublierai jamais, le Général m’invite à m’asseoir en me disant que pour lui, et que je le retienne, la pire des démarches, c’était celle qu’on ne faisait pas.

N’était-ce pas un encouragement bien inattendu au droit d’ingérence dont j’avais usé jusqu’auprès de lui.

Mon client eût la vie sauve. Condamné à vie, il fut, après bien des démarches de notre part, banni de son pays vers la France et accueilli dans un premier temps à l’Institut Pasteur. Il exerce maintenant à Montpellier.

A parler de lui, je sors peut-être de mon sujet, mais le droit d’ingérence n’est pas un droit abstrait. S’il arrive qu’il se traduise par un conflit de valeurs, il concerne toujours des hommes et des femmes, leurs droits les plus élémentaires, ce qui est leur vie, parfois ce qui est leur mort, et surtout à cause de cela l’idée que nous nous faisons de leurs droits et l’idée de nos devoirs à l’égard de ces droits.

*
* *

Quoi qu'il en soit, cette démarche d'avocat que j'évoquais, tant d'autres l'ont faite et plus dangereusement encore qu'il nous est apparu nécessaire de mieux percevoir les besoins de justice, de mieux entendre ces voix qui nous parvenaient parfois du fond de ces cachots que disait Aimé Césaire et à partir de cela de mieux coordonner les initiatives personnelles.

C'est ainsi qu'après une résolution prise à Yaoundé en décembre 1991 lors d'un congrès des Barreaux francophones est né " Avocats sans frontières " avec depuis son siège à Bruxelles et bientôt des Associations partenaires un peu partout dans le monde.

Pour vous parler d'Avocats sans frontières, je n'évoquerai qu'une action et deux missions qui m'apparaissent parmi les plus significatives.

L'intervention, c'est aux côtés des défenseurs nigériens de cette femme adultère condamnée à la lapidation, et sauvée en cause d'appel, la présence d'avocats venus d'ailleurs donnant plus de force encore à ceux qui luttent contre leur propre opinion publique, le droit d'ingérence au centre d'un combat entre deux cultures dont l'une nous paraît à bannir en ses excès.

Les missions, c'est aider par exemple les avocats colombiens en butte aux pressions, aux menaces, aux assassinats — oui il en est qui succombent, et selon la cause qu'ils défendent —, et les convaincre que c'est en se groupant en un collège unique, eux qui ignorent ce qu'est un Ordre d'avocats comme le nôtre, qu'ils seront mieux protégés et, par-là plus aptes à accomplir leur mission.

Mais croyez-moi, si nous leur apportons notre savoir, à les voir combattre comme ils le font pour défendre quoi qu'il en coûte, c'est bien celui qui vient vers eux qui prend des leçons d'indépendance et surtout de courage.

Alors, droit d'ingérence ou bien tout simplement conscience dans l'échange qu'implique une telle démarche d'un enrichissement réciproque dont on ne peut dire qui en sort le plus riche ?

Et puis, il y a le Rwanda — 500 000 morts en trois mois, davantage peut-être — avec les forces internationales qui se retirent parce que le pire va arriver, et, le pire accompli, une justice internationale qui se met en place puisqu'il y a eu génocide et que c'est un crime contre l'humanité et que l'humanité tout entière est concernée par le châtiment comme en d'autres temps elle l'avait été à Tokyo ou à Nuremberg.

Installé à grands frais et avec un souci légitime de procédure, le Tribunal Pénal International pour le Rwanda avec son siège à Arusha en Tanzanie a jugé à ce jour dix-neuf personnes...

Lui, il est appelé à juger les hauts responsables de ces crimes arrêtés à l'étranger, mais les autres... et si nombreux ?

Un temps, les autorités rwandaises ont pensé à appeler des Juges du monde entier pour multiplier les lieux de justice, puis, par réflexe national, sinon nationaliste, peut-être aussi parce que les crimes n'étaient point que d'un côté, celui des vaincus,

il a été décidé que les juges rwandais suffiraient à la tâche, quitte donc à les recruter parmi d'autres professions. Cela m'a d'ailleurs valu l'honneur de plaider devant un magistrat au demeurant fort attentif et consciencieux mais qui, quelques mois plus tôt, mettait cette même attention et cette même conscience au service des clients de sa pharmacie.

Les Avocats rwandais nous avaient appelés à leur aide, ils avaient été décimés, ils demandaient qu'on vienne les aider jusqu'à défendre ceux qu'on disait génocidaires.

Alors pour nous droit d'ingérence ou devoir d'ingérence ?

Et ce devoir où s'arrête-t-il alors que dans l'indifférence générale depuis 1994, 120 000 détenus attendent d'être jugés. Parmi eux combien d'innocents ?

J'aime nos débats de chez nous sur la présomption d'innocence, ils sont plus que nécessaires mais pourquoi ces débats s'arrêtent-ils si vite à nos frontières ?

Et puis dès lors qu'on lui imposerait des frontières, notre droit d'ingérence ne se transformerait-il pas définitivement en un devoir ?

*
* *

J'ai évoqué tout à l'heure les juges de Tokyo et ceux de Nuremberg. On s'accordait alors, après les déportations massives et les exterminations, sur la définition du crime contre l'humanité. Un crime de lèse humanité qui relevait du sacrilège puisqu'il atteint l'homme en son corps, en sa vie, et en sa dignité d'homme qui le faisait le semblable des autres hommes.

Cela ne devait plus jamais exister.

Et c'est ainsi que s'est élaborée cette idée d'une justice internationale permanente. Il fallait donner symboliquement à ces crimes une dimension internationale. Cela relevait d'une volonté qu'on disait unanime puisqu'elle se référait à une éthique que l'on voulait universelle.

Et pourtant cette Cour Pénale Internationale fort curieusement, tout le temps de la guerre froide, a été oubliée. Il y avait mieux à faire en ces affrontements de l'époque.

On juge pour la Yougoslavie, on juge pour le Rwanda, mais pour le reste on verrait plus tard. Craignait-on d'être à son tour jugé ?

Ce plus tard est maintenant venu, mais depuis juillet 2002 que la Cour Pénale Internationale a vu le jour à Rome pour siéger à La Haye, on le sait, ni la Russie, ni les États-Unis, ni la Chine n'ont adhéré à son statut échappant ainsi à sa compétence.

On sait qu'il fallait la ratification de soixante Etats pour que la Cour puisse voir le jour.

On sait aussi que pour empêcher que ce quota soit atteint, certains parmi les puissants n'ont pas hésité à exercer toute sorte de pressions — interruption de l'aide

économique, suppression d'avantages douaniers, jusqu'à menace de rupture de relations diplomatiques.

Alors comment s'étonner que cette C.P.I. n'en soit encore qu'à ses premières procédures comme si n'avaient pas existé ces crimes qu'elle doit juger et condamner en notre nom à tous.

Trois affaires sont actuellement engagées.

Elles concernent la situation en République Démocratique du Congo, en Ouganda et au Darfour. C'est bien, il le fallait.

Mais pendant ce temps-là, le 17 octobre 2006, est signée aux Etats-Unis une loi antiterroriste qui autorise la suspension de l'Habeas Corpus pour les étrangers enfermés dans les prisons américaines et qui prévoit que les tribunaux militaires pourront prendre en compte les aveux obtenus sous la contrainte avant le 31 décembre 2005, et si la torture est désormais interdite, elle reste soumise à la libre interprétation du Président lui-même qui a le droit de faire emprisonner n'importe où dans le monde quiconque sera désigné par lui " ennemi combattant ".

Cette loi, à sa façon, n'est-elle pas une victoire du terrorisme ? Et qui nous dit qu'il n'y a pas des innocents à Guantanamo comme dans les prisons du Rwanda ? Où commence donc le crime de guerre qui relèverait de cette justice internationale ?

Et pendant ce temps-là, qu'on se rassure, l'ordre règne en Tchétchénie.

Ainsi donc, la justice internationale hier comme aujourd'hui est bien la justice des vainqueurs. Le droit d'ingérence se bornerait alors à être le droit des forts alors que les faibles revendiqueraient à leur profit un vrai devoir d'ingérence au nom de valeurs qui devraient s'imposer à tous.

*
* *

Cas extrêmes, certes, et là il nous semble, pour impuissants que nous sommes, qu'il y a bien d'un côté le bien et d'un autre le mal.

*
* *

Mais est-ce toujours aussi évident, aussi simple et voilà que recommence la réflexion sur l'existence ou non d'une éthique universelle que nous devrions traduire en droit, éthique universelle pour cette condition humaine que nous avons en partage.

Comment faire pour que la loi réponde à l'éthique de tous ou du moins à celle du plus grand nombre, et puis le plus grand nombre, ne peut-il pas se tromper ?

Trouver l'Esprit des Lois, en quelque sorte. C'est Montesquieu qui nous enseigne que ce qui est bon ici peut ne pas l'être ailleurs. Il ajoutait le plus sérieusement du monde — comment en serait-il autrement avec Montesquieu ? qu'ainsi « l'alcool

serait interdit aux habitants des pays chauds mais en revanche la polygamie y serait permise alors que sous les climats tempérés l'alcool aiderait les gens du froid à se réchauffer mais la polygamie ne saurait trouver aucune excuse »...

Comme en écho, Montaigne disait « chaque cité a sa civilité particulière ».

Plus près de nous, Axel Kahn, précisait au cours d'une récente intervention, que " si nul ne peut définir ce qu'est une éthique tendant à l'universel, au moins que le recours à une définition par son contraire, par l'absurde, nous autoriserait à agir pour la défendre ".

La traite des humains, le racisme, la xénophobie, l'exclusion, la mutilation de la femme, l'abandon du faible, du nouveau-né, du malade, du mourant, c'est à l'évidence au contraire de l'éthique, et en face de ce contraire d'éthique gardons notre vigilance face à toute interpellation d'un monde en mouvement.

Dans un ouvrage sur " le droit au droit " écrit par mon Confrère Jean-Marc Varaut, j'ai lu en exergue cette phrase de Julius Paulus, auteur latin du III^e siècle, « ce qui est juste ne découle pas de la règle mais la règle provient de notre conscience de ce qui est juste ».

Mais reste la question : d'où nous vient cette conscience ?

Qu'on se rassure, je ne rejette pas la référence à un absolu, je m'efforce simplement pour mon compte d'en percevoir le sens.

J'en appelle simplement au doute sans pour autant en appeler au relativisme philosophique qui nierait alors le droit d'ingérence en son fondement même.

Anne Fagot-Largeaux a pu écrire que le relativisme serait un bien et un mal à la fois, un bien par la tolérance qu'il a pu induire mais un mal par la perte des repères qu'il a précipitée.

Pour notre part, ne faut-il pas garder nos repères ? Oui, mais renforcés même par nos doutes sachant que la tolérance peut les rendre plus compréhensibles à qui ne les partage pas et sachant aussi que ce sont ces repères ainsi réaffirmés qui légitiment notre droit d'ingérence.

Et que nul ne voit en ces références à nos repères des généralités abstraites qui seraient loin de nos préoccupations d'avocats ou de médecins, dans nos rencontres avec ceux-là qui viennent vers nous ou dont nous croisons le destin. Ne connaissons-nous pas parfois dilemmes aussi et même cas de conscience.

Dilemmes ? J'en retiens un exemple :

Il y a quelques années sous l'égide des barreaux francophones, se tenait au Gabon un colloque dont le nom se voulait provocateur " LES DROITS DE L'HOMME ET LA FEMME AFRICAINE ".

Beaucoup de femmes bien sûr dans l'assistance et beaucoup de responsables de ce qu'il est convenu d'appeler la société civile... Tous se sont accordés à dire qu'il fallait établir une égalité dans l'accès à l'école, dans l'accès au travail. Tous ont dit aussi

Nous ne pouvons bien évidemment qu'être d'accord avec notre Cour Suprême et admettons avec elle que la recherche du consentement entraîne le respect du refus.

Mais n'existe-t-il pas aussi une notion de refus éclairé et une exigence à s'assurer de l'autonomie d'une telle décision de refus qui, pour ce qui nous intéresse aujourd'hui, reviendrait à refuser un droit d'ingérence ? Où donc le médecin doit-il accepter que s'arrête son devoir ?

Avant même la loi de 2002, certaines décisions de justice avaient considéré que le médecin qui se conforme au refus du patient ne saurait en toute logique engager sa responsabilité, mais d'autres décisions plus précisément insistaient néanmoins sur l'obligation d'éclairer ce refus et dictaient au médecin d'avoir à convaincre le patient de poursuivre les soins si ceux-ci étaient indispensables à la préservation de son état de santé.

Plus encore, le Conseil d'Etat en sa sagesse, avait exonéré de toute responsabilité le médecin qui avait passé outre le refus réitéré d'un témoin de Jéhovah de subir une transfusion sanguine parce que disait l'arrêt « la situation était extrême » et qu'il s'agissait « d'accomplir un acte indispensable à la survie du malade et proportionné à son état quelle que soit l'obligation de respecter la volonté fondée sur des convictions religieuses ».

Qu'en est-il aujourd'hui ?

Notre CCNE s'est efforcé en un récent avis de fournir une réponse à ce dilemme éthique.

Cet avis nourrit ma réflexion. On me pardonnera d'y faire référence.

Nous nous sommes efforcés d'appréhender d'abord la signification d'un refus de traitement qui pourrait remettre en cause la société entière dans sa conception de bienfaisance à l'égard d'un de ses membres et contraindre la médecine à renoncer à sa finalité naturelle de soigner et de soulager.

Ce refus, s'agit-il d'une revendication de la part d'une personne soumise à des pressions d'un entourage idéologiquement contraint, pressions culturelles, spirituelles, familiales, intégristes en quelque sorte ou bien le résultat d'un choix personnel réfléchi et déterminé librement ?

Et puis et surtout ce refus n'engage-t-il que celui qui l'oppose ?

Peut-on traiter de la même manière un refus de transfusion qu'exprime un malade en pleine conscience de son état ou le refus que l'on oppose pour un mineur que l'on a sous sa garde ? Ou bien le refus par un malade atteint d'une maladie contagieuse qu'on laisserait aller, fort de son refus, à exposer d'autres que lui-même à la maladie dont il souffre ?

Et le refus de césarienne exprimé avant l'accouchement alors qu'une solution d'urgence s'impose et que la vie de l'enfant à venir est en cause ?

Les philosophes apportent leur concours à cette réflexion, ils invoquent Kant, ils se refusent à reconnaître les conflits de valeur, il faut tendre à l'universel.

La femme qui refuse une césarienne par « croyance » ou le secours de la transfusion sanguine lors d'une hémorragie à l'accouchement adopte une conduite dont les maximes ne sont pas universalisables.

Du point de vue déontologique, une volonté est autonome lorsqu'elle se tient à des prescriptions valables pour tous. Le médecin doit passer outre. La norme l'emporte sur l'éthique qui reconnaîtrait à chacun le droit de vouloir pour lui ce qui est bon.

Mais à Kant, on oppose John Stuart Mill et sa philosophie utilitariste « la raison légitime que puisse avoir une communauté pour user de sa force contre l'un de ses membres est de l'empêcher de nuire aux autres ; sur lui-même, sur son corps et son esprit, l'individu est souverain. »

Alors universalisme ou utilitarisme ?

Retenons à l'évidence, qu'il est bien des cas où la situation de conscience altérée par la maladie, la dénutrition par exemple, ou encore le travail d'accouchement en cours, altère la capacité de jugement. Comment s'assurer que la personne a réellement compris la gravité et l'importance des enjeux ?

Retenons aussi qu'existe ce concept de « non-assistance à personne en péril », mais ce concept est destiné à lutter contre l'indifférence d'une société vis-à-vis d'une personne en détresse. Il ne saurait être destiné à protéger le médecin en toutes ses activités.

C'est donc au médecin d'en apprécier la portée pour lui-même.

Pourrais-je reprendre un terme que j'utilisais tout à l'heure : le cas par cas plutôt que le dogme pour poser de soi-même des limites à son droit d'ingérence.

Vous me permettez, pour ce qui vous concerne, un dernier exemple.

Une personne en fin de vie est dans la plus grande vulnérabilité qui soit et son refus exprimé de continuer à vivre refusant les traitements ne doit pas toujours être entendu comme la volonté de mourir mais peut-être comme celle de retrouver une apparence de liberté par rapport à la médecine. Ainsi s'exprimait notre CCNE en un avis de janvier 2000.

Est-ce pour autant que pour le médecin, s'arrêterait alors le droit d'ingérence ? A l'évidence, non mais il se transforme. L'exigence de l'accompagnement transcende largement le refus de traitement. Toute pratique de refus ou de retrait ne peut jamais se limiter à l'acte thérapeutique lui-même mais oblige à la mise en place d'autres formes d'aide.

Et voilà qu'ainsi se poursuit jusqu'à son terme ce colloque singulier, irremplaçable, qui fait la grandeur de votre mission.

Et dès lors, droit d'ingérence, devoir d'ingérence, ces notions s'estompent. On n'a plus besoin d'y avoir recours.

On a pu parler, n'est-ce pas, de la rencontre d'une confiance et d'une conscience.

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

En intitulant mon intervention devant vous “ à propos du droit d’ingérence ”, j’encourais un risque et tout au long de mon exposé peut-être avez-vous eu l’impression d’un désordre dans mes pensées, de contradictions dans mes remarques, de va et de vient comme ainsi va la vie pour la plupart d’entre nous en interrogations bien plus souvent qu’en réponses.

Ainsi va le chemin de la vie.

Et puis pour nous, le temps passant, de l’ardeur et de la foi de nos commencements n’en vient-on pas à la lassitude : il y a tant à faire, « à quoi bon » disait Dos Pasos, « à quoi bon en sauver un si je ne peux les sauver tous », et ainsi du découragement à l’indifférence peut-être, à l’habitude le plus souvent, nous pousse le temps qui passe.

Que reste-t-il alors ? C’est Camus qui disait qu’« une justice habituée est une justice morte », alors un avocat habitué, alors un médecin habitué, n’a-t-il pas perdu un peu de son âme ? En serions-nous arrivés là ?

Et puis voilà que je viens à croiser le regard d’un jeune avocat, il vient de prêter serment, il a foi en sa vocation, il veut combattre l’injustice où qu’elle soit, s’engager à défendre quoi qu’il en coûte ; au concours des Secrétaires de la Conférence, peut-être a-t-il choisi de commenter cette phrase que Dostoievski fait dire à Alioucha :

« Nous sommes tous responsables de tout devant tous les hommes et moi plus que tous les autres » et il y croit,

et pour vous ce serait un jeune interne peut-être dont vous croisez le regard, qui sait déjà ce que soigner veut dire, à quoi cela l’engage en écoute, en compétence et en dévouement, et voilà donc que sans nous le dire, l’un et l’autre attendent de nous que nous donnions encore et encore l’exemple, et qu’en notre regard il y ait assez de clarté pour leur dire que notre foi continue.

Voilà, merci de cette occasion que vous m’avez donnée de réfléchir avec vous sur une route dont c’est vrai j’aimerais qu’elle se poursuive longtemps encore. Elle veut ressembler à la vôtre.

Route faite d’exigence, d’écoute, de tolérance, de doute et de certitude encore sans jamais s’arrêter en ce continuel balancement.

Il y a quelques années, je suivais à la télévision un débat entre le Cardinal Lustiger et le Professeur Israël, un dialogue entre celui qui croyait au ciel et celui qui n’y croyait pas. Et à celui-là qui croyait au ciel, l’autre disait que la vie n’est quand même pas un hasard. Il disait que pour lui, la vie c’était une étincelle semblable à toutes les autres et unique à la fois et cette étincelle il fallait la protéger en toutes circonstances et jusqu’au dernier moment. C’était pour lui sa façon, disait-il, d’être fidèle au serment d’Hippocrate.

La protéger, la défendre, la maintenir. Je retrouve là aussi mon serment d'avocat. Alors, droit d'ingérence, devoir d'ingérence ? Je ne sais plus, ce que je sais c'est qu'il nous faut mesurer chacun de nos choix à l'aune de la dignité humaine. Ce que je sais c'est l'étincelle et c'est ce que je crois.

Réception des nouveaux membres

par Denys PELLERIN, président

Membres titulaires

Jean-Louis CHAUSSAIN (Paris), dans la 1^{ère} division
Bernard SALLE (Lyon), dans la 1^{ère} division
Jean-Yves LE GALL (Rennes), dans la 3^e division, section des sciences biologiques
Jean COSTENTIN (Rouen), dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques
Jean-Paul TILLEMENT (Paris), dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques

Membres correspondants

Guy LEVERGER (Paris), dans la 1^{ère} division
Bernard CHARPENTIER (Paris), dans la 1^{ère} division
Jean-Michel VALLAT (Limoges), dans la 1^{ère} division
Alec VAHANIAN (Paris), dans la 1^{ère} division
Jean-François CORDIER (Lyon), dans la 1^{ère} division
Daniel JAECK (Strasbourg), dans la 2^e division
Jacques MILLIEZ (Paris), dans la 2^e division
Patrick BERCHE (Paris), dans la 3^e division, section des sciences biologiques
Alain PRIVAT (Montpellier), dans la 3^e division, section des sciences biologiques
Jean-Pierre GOULLÉ (Le Havre), dans la 3^e division, section des sciences biologiques

Membres associés étrangers

Peter BERNER (Vienne), dans la 1^{ère} division
Piero OLLIARO (Genève), dans la 3^e division

Membres correspondants étrangers

Makoto IWATA (Tokyo), dans la 1^{ère} division

Zhong Chao HAN (Tianjin), dans la 3^e division, section des sciences biologiques

Danilo SOLDATOVIĆ (Belgrade), dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques



Les membres du Bureau

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance commune Académie des sciences — Académie nationale de médecine du mardi 5 décembre 2006

Présidence de M. Denys PELLERIN, président

ORDRE DU JOUR

Session du matin

Présidée PAR DENYS PELLERIN, Président de l'Académie nationale de médecine
Jean-François BACH, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences,
Membre de l'Académie nationale de médecine

« L'Académie nationale de médecine invite l'Académie des sciences »

Coordinateurs

Jean-François BACH, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine

Ouverture de la séance

Denis PELLERIN

Les points forts du colloque sur la thérapie cellulaire régénérative

Nicole LE DOUARIN, Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des sciences

Bases biologiques de la conscience (pensée, mémoire)

Stanislas DEHAENE, Académie des sciences, Inserm-CEA neuroimagerie cognitive,
Service hospitalier Frédéric Joliot, Orsay

Les facteurs de la virulence des bactéries

Philippe SANSONETTI, Académie des sciences, Inserm 389, Institut Pasteur, Paris

Des mitochondries aux maladies métaboliques et dégénératives

Daniel RICQUIER, Académie des sciences, CNRS-UPR 9078, Faculté de médecine Necker-Enfants malades, Paris

Modélisation : interface épidémiologie et modèles mathématiques, et ses limites

Alain-Jacques VALLERON, Académie des sciences, Inserm U777 et Unité de Santé publique, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie et Hôpital Saint-Antoine, Paris

Conclusion

Jean-François BACH, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Session de l'après-midi

Présidée par Denys PELLERIN, Président de l'Académie nationale de médecine et
Étienne-Émile BAULIEU, Président honoraire de l'Académie des sciences,
Membre de l'Académie nationale de médecine

**« Développement du système nerveux
et ses anomalies »**

Coordinateurs

Nicole LE DOUARIN, Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des sciences
Jean-Didier VINCENT, de l'Académie des sciences,
de l'Académie nationale de médecine

Introduction

Nicole LE DOUARIN

Développement du cerveau antérieur : existe-t-il un stade phylotypique ?

Philippe VERNIER, CNRS — UPR 2197, Développement, évolution, plasticité du système nerveux, Gif-sur-Yvette

Corticogenèse et ses anomalies

André GOFFINET, Unité de Développement et Neurobiologie, Université Catholique de Louvain

Génétique des malformations cérébrales

Jamel CHELLY, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, Inserm U567 — CNRS UMR 8104, Université Paris V René Descartes, Paris

Crête neurale et malformation du crâne et de la face

Gérard COULY, Hôpital Necker — Enfants Malades, Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale, Groupe hospitalier universitaire Ouest, Paris

Anomalies psychiques du développement

Patricia GASPARD, Inserm U616 Développement normal et pathologique du cerveau, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Conclusion

Jean-Didier VINCENT

Séance du mardi 12 décembre 2006

Présidence de M. Denys PELLERIN, président

ORDRE DU JOUR

Communication

Monoxyde de carbone et cœur : des effets univoques ? par Francis WATTEL, Raphaël FAVORY, Steve LANCEL, Rémi NEVIÈRE, Daniel MATHIEU (Hôpital Calmette — Lille).

Élections

— **Du vice-président** : art. 9 du Règlement.

La 4^e division propose M. Marc GENTILINI, (*1^{ère} section, hygiène, médecine préventive et épidémiologie*)

MM. Gérard MILHAUD et Jean-Daniel PICARD, (*3^e section, médecine sociale et membres libres*), maintiennent leur candidature.

— **Du secrétaire perpétuel** : art. 10 du Règlement

Candidat : M. Jacques-Louis BINET

Dans la 3^{ème} division, section des sciences biologiques :

— **d'un membre titulaire** en remplacement de M. Louis DOUSTE-BLAZY, nommé membre émérite.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : M. Philippe JEANTEUR (Montpellier), M^{me} Colette TARANGER-CHARPIN (Marseille), M. Patrick NETTER (Nancy)

— **d'un membre correspondant** en remplacement de M^{me} Marie-Madeleine LOUBATIERES-MARIANI nommée membre correspondant honoraire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Patrice JAILLON, Guy FRIJA

Dans la 3^e division :

— **d'un associé étranger** en remplacement de M. Francisco GARCIA VALDECA-

SAS, décédé.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Michaël SELA (Rehovot), Franz OESCH (Mayence)

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

- **d'un membre titulaire** en remplacement de M. Jean FLAHAUT, nommé membre émérite.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Claude ROSSIGNOL, Jacques HUREAU, Guy NICOLAS

- **d'un membre correspondant** place créée par arrêté du 4 juin 2002.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jean-Pierre OLIÉ, Patrick GOHET

- **d'un membre correspondant étranger** place créée par arrêté du 4 juin 2002.

Candidature : M. Driss MOUSSAOUI (Casablanca)

Communication

40 ans d'expérience dans le traitement du diabète de type 1 de l'enfant à Alger par Mostefa KEDDARI (Hôpital Mustapha — Alger).

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de la santé et des solidarités, sous-direction de la gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 28 novembre 2006, sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « Caldane », situé sur la commune de Poggiolo (Corse du Sud).

Commission XI (Eaux de consommation et thermalisme)

Le ministre délégué à la Sécurité sociale, aux Personnes âgées, aux Personnes handicapées et à la Famille, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 29 novembre 2006, sur l'assouplissement des règles du congé de maternité.

Courrier transmis, pour avis, à MM. Henrion et Sureau

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Pierre PICHOT adresse un courrier relatif aux modalités de désignation du candidat à la vice-présidence.

M. Jacques TOUTAIN, Président de la Soupe Populaire du 6^e, invite l'Académie à apporter son soutien à son association en lui versant un don.

L'Académie versera 350 €

M^{me} Suzanne WERDER, Secrétaire générale de la Fondation Internationale Balzan, invite l'Académie à proposer, avant le 15 mars 2007, des candidatures aux Prix Balzan 2007. Quatre prix, d'un montant d'un million de francs suisses. Chacun sera décerné en 2007 dans les disciplines suivantes : *Littérature européenne (1000-1500)* ; *Le droit international après 1945* ; *Immunité innée* ; *Nanoscience*.

M. Jacques ROLAND, Président de l'Ordre national des Médecins, remercie pour l'envoi de quatre rapports et communiqués votés par l'Académie en novembre dernier.

Le Pr Raymond ARDAILLOU sollicite le renouvellement de son mandat de secrétaire adjoint (article 11 du règlement).

M^{me} Claudine ESPER-BERGOIGNAN (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant libre dans la 4^e division, section médecine sociale.

M. Maurice DURAND (Tours), membre correspondant dans la 4^e division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division, section sciences vétérinaires.

M. Pierre FARAH (Beyrouth) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **du vice-président pour l'année 2007.**

Conformément à l'article 9 du règlement, la 4^e division propose la candidature de M. Marc GENTILINI.

MM. Gérard MILHAUD et Jean-Daniel PICARD maintiennent leur candidature.

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

nombre de votants :	120
suffrages exprimés :	120
majorité (absolue):	61
ont obtenu : M. GENTILINI	54
M. MILHAUD	36
M. PICARD	29
Bulletins blanc marqué d'une croix	<u>1</u>
	120

Il est procédé à un deuxième tour :

nombre de votants :	120
suffrages exprimés :	119
majorité absolue :	60
ont obtenu : M. GENTILINI	72
M. MILHAUD	35
M. PICARD	12
Bulletins nuls	1
	120

M. Marc GENTILINI, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu vice-président pour l'année 2007.

Son élection sera soumise à l'approbation du Ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

— **du Secrétaire perpétuel pour un mandat de quatre ans conformément à l'article 10 du Règlement.**

M. Jacques-Louis BINET, seul candidat, sollicite le renouvellement de son mandat.

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

nombre de votants :	120
suffrages exprimés :	116
majorité (absolue):	59
ont obtenu : M. BINET	96
Bulletins blancs marqués d'une croix	20
Bulletins nuls	4
	120

M. Jacques-Louis BINET, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé réélu secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine pour un mandat de quatre ans.

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

— **d'un membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Louis DOUSTE-BLAZY, nommé membre émérite.

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

- M. Philippe JEANTEUR
- M^{me} Colette TARANGER-CHARPIN
- M. Patrick NETTER

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

nombre de votants :	110
suffrages exprimés :	105
majorité (absolue):	53
ont obtenu : M. JEANTEUR	40
M ^{me} TARANGER-CHARPIN	46
M. NETTER	19
Bulletins nuls	5
	110

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

nombre de votants :	94
suffrages exprimés :	94
majorité (absolue):	48
ont obtenu : M. JEANTEUR	29
M ^{me} TARANGER-CHARPIN	60
M. NETTER	5
	94

M^{me} Colette TARANGER-CHARPIN, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamée élue 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.

— **d'un membre titulaire dans la 4^e division, section médecine sociale et membres libres**, en remplacement de M. Jean FLAHAUT, nommé membre émérite.

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

nombre de votants :	110
suffrages exprimés :	108
majorité (absolue):	55

ont obtenu : M. ROSSIGNOL	41
M. HUREAU	57
M. NICOLAS	10
Bulletins nuls	2
	110

M. Jacques HUREAU, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4^e division, section médecine sociale et membres libres.

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

- **d'un membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M^{me} Marie-Madeleine LOUBATIÈRES-MARIANI, nommée membre correspondant honoraire.

M. Patrice JAILLON est élu.

- **d'un membre correspondant dans la 4^e division, section médecine sociale** (place créée par arrêté du 4 juin 2002).

M. Jean-Pierre OLIÉ est élu.

- **d'un membre associé étranger dans la 3^e division, sciences biologiques et pharmaceutiques**, en remplacement de M. Francisco GARCIA VALDECASAS, décédé.

M. Michaël SELA (Rehovot — Israël) est élu.

- **d'un membre correspondant étranger dans la 4^e division, section médecine sociale** (place créée par arrêté du 4 juin 2002).

M. Driss MOUSSAOUI (Casablanca — Maroc) est élu.

Séance solennelle du mardi 19 décembre 2006

ORDRE du JOUR

Ouverture de la séance

par l'ensemble JOSQUIN DES PRES (Poitiers)

Direction : Thierry Vallet

Laurence de la Morandière, soprano-solo

Monique Bouvet, piano

et le quatuor à vent :

Dominique Bottreau, flûte ; Olivier Blanchard, hautbois

Valérie Poupard, cor ; Anne-Sophie Blanchard, basson

Direction artistique : Jacques de Giafferri

Antonio VIVALDI (1678-1741) « Domine Deus, Rex Caelestis » — largo (extrait du Gloria RV 589)

Soprano-solo, hautbois et piano

Discours

Pour un retour à l'humanisme : la nécessaire complémentarité des droits et des devoirs des soignés et des soignants par M. Denys PELLERIN, Président.

Wolfgang-Amadeus MOZART (1756-1791) « Ora pro nobis Deum » — Adagio un poco andante (extrait du Regina caeli KV 108) *Soprano-solo et piano*

Discours

A propos du droit d'ingérence par Monsieur Mario STASI, Ancien Bâtonnier, Avocat à la Cour, Membre du Comité consultatif national d'éthique.

Gioachino ROSSINI (1792-1868) Quatuor n° 1 en fa majeur — Allegro moderato — Andante — Rondo allegro *Flûte, hautbois, cor et basson*

Réception des nouveaux membres par M. Denys PELLERIN.

Jacques OFFENBACH (1819-1880) Trois extraits de la Périhole : Griserie — La lettre — Couplet

Cocktail

COMITÉ DE LECTURE

Remerciements aux experts

Jacques-Louis Binet, 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 2006 dans le Bulletin de l'Académie nationale de médecine.

Monique Adolphe, Annick Alperovitch, Jean-François Allilaire, Raymond Ardaillou, André Aurengo, Jacques Battin, Jacques Bazex, Pierre Bégué, Xavier-Yves Bertagna, Claude Boudène, Roger Boulou, Philippe Boutelier, Jean-Marie Bourre, François Bricaire, Yves Chapuis, Claude Chastel, Jean-Louis Chaussain, Marie-Christine Chomienne, Claude-Henri Chouard, Jean Costentin, Daniel Couturier, Georges David, Pierre Delaveau, Florence Demenais, François Dubois, Jean Dubousset, Jean-François Duhamel, Michel Dumas, Jacques Euzéby, Jean-Noël Fiessinger, Richard Frackowiak, Jacques Frottier, Francis Galibert, Iradj Gandjbakhch, Pierre Godeau, Yves Grosgeat, Henri Hamard, Jean-Louis Imbs, Claude Jaffiol, Philippe Jeammet, Michel Lacombe, Géraud Lasfargues, Charles Laverdant, Bernard Lechevalier, Pierre Lefebvre, Léon Le Minor, Henri Lôo, Paul Malvy, Jean-Marie Mantz, Denise-Anne Moneret-Vautrin, Jean Moreaux, René Mornex, Jean Natali, Jean-Pierre Olié, Christian Nezelof, André-Laurent Parodi, Claude Péchère, Denys Pellerin, Pierre Pène, Bernard Pessac, Jean-Daniel Picard, Pierre Pichot, Jacques Rochemaure, Pierre Ronco, Jacques Rouëssé, Michel Safar, Jean Sassard, Claude Schaison, Georges Serratrice, Claude Sureau, Bernard Swynghedauw, Jean-Paul Tillement, Yvan Tuitou, André Vacheron, Michel Vayssairat, Philippe Vichard, Francis Wattel.

INDEX AUTEURS

A

ABDERRAHIM Ezzeddine, 403-418
ADENIS Jean-Paul, 1007-1016
ADOLPHE Monique, 1383-1384
ALBENQUE Jean-Paul, 1225-1236
ALLAIRE Eric, 89-109
ALLORGE Delphine, 55-73
ANDRIEU-GUITANCOURT Jérôme, 915-926
ANSELME Frédéric, 139-153
ARCHAMBAULT Jean-Claude, 1157-1164
ARDAILLOU Raymond, 9-23, 207-208, 522-523, 1745-1759
ARSAC Michel, 1913-1915
ARTHUIS Michel, 244-245, 1835
ARTIGES Agnès, 1903-1911
ASSAYAG Patrick, 783-792
AUBIER Michel, 877-891
AUDET Maxime, 1495-1509
AURENGO André, 1587-1591
AUTRAN Brigitte, 1035-1049
AVENARD Marc, 915-926
AZAÏS Isabelle, 981-994

B

BACHELLIER Philippe, 1495-1509
BÄCK Magnus, 1511-1521
BARRÉ Jérôme, 935-947
BARRIER Alain, 75-87
BATTIN Jacques, 1304-1306
BAZEX Jacques, 331-337
BEAN Kathy, 685-700
BECQUEMIN Jean-Pierre, 89-109
BECQUEMONT Laurent, 37-53
BELDJORD Chérif, 1925-1933

BEN MAÏZ Hédi, 403-418
BEN MOUSSA Fatma, 403-418
BENESSIANO Joëlle, 877-891
BÉNÉTOS Athanase, 685-700
BENEY Jean-Marie, 1147-1155
BERTIN Philippe, 995-1005
BES André, 1723-1732
BESSE Sophie, 783-792
BEY Pierre, 419-438
BINET Jacques-Louis, 243-244, 248-249, 250-251, 521-522, 528-529
BISERTE Jacques, 1479-1493
BLANC Bernard, 905-914
BLANCOU Jean, 565-577
BOBRIE Guillaume, 793-806
BOCZKOWSKI Jorge, 877-891
BONNET Christine, 995-1005
BONTOUX Daniel, 981-994
BORDURE Philippe, 915-926
BOSSI Philippe, 597-609, 1035-1049
BOUDÈNE Claude, 524-525
BOULU Roger G., 251-252
BOUNHOURE Jean-Paul, 807-816, 873-876, 1225-1236, 1723-1732
BOUREL Michel, 9-23
BOUSQUET Marc, 1723-1732
BOUVENOT Gilles, 893-904, 905-914, 1411-1420
BOVEDA Serge, 1225-1236
BRETTELLE Florence, 905-914
BRICAIRE François, 597-609, 1035-1049
BRICE Alexis, 485-498
BROLY Franck, 55-73
BRUHAT Maurice Antoine, 701-712
BUISSON Yves, 973-980, 1069-1075
BULLMORE Edward, 1883-1885
BURNY Arsne, 1897-1901

C

CACOUB Patrice, 123-137
CANCEIL Olivier, 1643-1652
CAPELLE Marianne, 905-914
CARRIÉ Didier, 807-816
CASES Olivier, 1945-1959

CAZENAVE Jean-Pierre, 169-188
CHAJRA Hanane, 1399-1409
CHELLY Jamel, 1925-1933
CHEVALIER Xavier, 1411-1420
CLÉMENT Jean-Pierre, 1175-1186
CLERET Aurélie, 155-167
CLUMECK Nathan, 1897-1901
COGGIAT Marc, 651-665
COLOMB François, 339-348
COMBADIÈRE Behazine, 1035-1049
COMTET Gérald, 339-348
CORBINEAU Hervé, 855-872
CORDIER Jean-François, 1683-1696
COSSON Michel, 1479-1493
COULY Gérard, 1935-1943
COUTURIER Daniel, 1533-1550
COYRAL D., 995-1005
CRÉPIN Gilles, 713-723, 1479-1493
CURNIER Daniel, 1723-1732

D

DANCHIN Nicolas, 685-700
DAVAL Jean-Luc, 469-484
DAVID Georges, 1993-1997
DEGOS Laurent, 1327-1338
DELORME Richard, 1629-1641
DEMOLY Pascal, 1733-1744
DESGRANGES Pascal, 89-109
DI GIUSTO Vincent, 339-348
DREUX Claude, 713-723
DUBOIS François, 319-321, 381-383
DUCHÉ Jean-Claude, 935-947
DUCHENE Franck, 1479-1493
DUFAURET-LOMBARD Carine, 995-1005
DURAND Maurice-Paul, 963-972

E

EMMERICH Joseph, 667-681
ESPER Claudine, 357-366

F

FALISSARD Bruno, 1131-1138
FAVORY Raphaël, 1961-1975
FIESSINGER Jean-Noel, 667-681, 683-684
FOURCADE Laurent, 439-452
FOURNEL-GIGLEUX Sylvie, 1385-1398
FOURNIER Étienne, 217-219
FRANCIS Fiona, 1925-1933
FREYRIA Anne-Marie, 1399-1409
FRIEDLANDER Gérard, 927-934

G

GAIN Philippe, 1007-1016
GALINIER Michel, 1723-1732
GALLINET David, 1439-1457
GALLO Robert C., 1897-1901
GALOIS Laurent, 1399-1409
GARBUIO Patrick, 1439-1457
GARIN Daniel, 1035-1049
GASPAR Patricia, 1945-1959
GASQUET Isabelle, 1139-1145
GEACHAN Émile, 89-109
GENTILINI Marc, 523-524, 1523-1532
GHEUSI Gilles, 385-402
GODEAU Pierre, 123-137, 525-528, 1533-1550
GOËAU-BRISSONNIÈRE Olivier, 651-665
GOFFINET André, 1923
GOOSENS Pierre L., 155-167
GOUCHA Rym, 403-418
GOULLÉ Jean-Pierre, 453-467
GOUPILLE Philippe, 981-994
GOURION David, 1643-1652
GOVAERTS André, 1351-1352
GRAINDORGE Catherine, 1165-1174
GRIVET Damien, 1007-1016
GROSGOGEAT Yves, 555-562
GUENEGOU Armelle, 877-891
GUGLIELMI Laurence, 1733-1744
GUGLIELMI Paul, 1733-1744
GUIZE Louis, 685-700, 827-841

H

HAAS Charles, 1093-1098, 1711-1721, 1836-1837
HAMARD Henry, 1775-1790
HARDY Jacques, 1361-1373
HENO Philippe, 439-452
HENRION Roger, 1809-1825
HERBAGE Daniel, 1399-1409
HERMANGE Marie-Thérèse, 1761-1773
HERMANS Philippe, 1897-1901
HINDIE Elif, 89-109
HOLLENDER Louis, 1100-1102, 1593-1603, 1869-1870
HOUSSIN Didier, 1339-1350
HUBERT Jacques, 2013-2021
HUGUIER Michel, 75-87, 701-712
HUREAU Jacques, 725-746

I

IMBS Jean-Louis, 843-853
INGELS Anne, 855-872

J

JAECK Daniel, 1495-1509
JAILLON Patrice, 25-36, 37-53
JAVERLIAT Isabelle, 651-665
JEAMMET Philippe, 1061-1067

K

KAROUI Cyrine, 403-418
KEDDARI Mostefa, 1972-1992
KENESI Claude, 755
KHANTALIN ILYA, 651-665
KOMAJDA Michel, 817-824

L

LACOMBE Michel, 1209-1224
LAMBERT Jany, 1697-1709
LAMDOUAR BOUAZZAOUI Naima, 1017-1033
LANCEL Steve, 1961-1975
LANGANAY Thierry, 855-872
LAPLACE Jean-Paul, 1663-1682
LAREDO Jean-Denis, 1459-1474
LARENG Louis, 323-330
LATES Silviana, 843-853
LAUNOIS Bernard, 701-712
LAUNOIS Robert, 367-379
LAVERGNE Thomas, 827-841
LE BIHAN Denys, 1605-1627
LE GALL Jean-Yves, 1745-1759
LE HEUZEY Jean-Yves, 827-841
LE JEUNNE Claire, 1711-1721
LEBRUN-VIGNES Bénédicte, 1035-1049
LECHEVALIER Bernard, 1697-1709
LECLAIRE Michèle, 905-914
LECLERC Henri, 949-962
LEGENT François, 915-926
LEGER Jean-Marie, 1175-1186
LEGUERRIER Alain, 855-872
LENDELÉ Benoît, 499-509
LEPAGE Daniel, 1439-1457
LÉPINE Jean-Pierre, 1139-1145
LEYNAERT Bénédicte, 877-891
LHERMITTE Michel, 55-73
LLEDO Pierre-Marie, 385-402
LOGEAYS Yves, 855-872
LÔO Henri, 1643-1652

M

MAGDALOU Jacques, 1385-1398
MAINARD Didier, 1421-1437
MALLEIN-GERIN Frédéric, 1399-1409
MALVY Paul, 247-248
MANTZ Jean-Marie, 1999-2011

MARCELLI Aline, 1247-1260
MARIE Jean-Paul, 915-926
MATHIEU Daniel, 1961-1975
MATHIEU Jacques, 155-167
MAUGERY Jean, 1007-1016
MELLIÈRE Didier, 89-109
MENKÈS Charles-Joel, 1099-1100, 1475
MENU Jean-Pierre, 339-348
MOCK Michèle, 155-167
MOLINA Claude, 511-513
MORENO-GONZALEZ Enrique, 1887-1888
MORGON Alain, 1653-1662
MOUREN Marie-Christine, 1629-1641
MUGNIER Bénédictte, 1411-1420

N

NATALI Jean, 631-633
NETTER Patrick, 1385-1398, 1421-1437
NEUKIRCH Françoise, 877-891
NEUZIL Eugène, 1291-1298
NEVIÈRE Rémi, 1961-1975
NICAND Elisabeth, 973-980
NICOLAS Jean-Pierre, 209-215
NOVELLI Luigi, 635-649

O

OBERT Laurent, 1189-1208, 1439-1457
OLIÉ Jean-Pierre, 1643-1652
ORTH Gérard, 625-627
OSOTIO Joana, 1921-1922
OUSSOULTZOGLOU Elie, 1495-1509
OUZZINE Mohamed, 1385-1398

P

PANNIER Bruno, 685-700
PAULE Philippe, 439-452
PELLERIN Denys, 261-273, 1871-1881

PELLERIN Olivier, 635-649
PELLISSIER DE FÉLIGONDE Olivier, 1007-1016
PHILIPPON Alain, 579-595
PICHOT Pierre, 1127-1129, 1187
PIETTE Jean-Charles, 123-137
PILET Charles, 563
PIOT Olivier, 827-841
PLATEL Hervé, 1697-1709
PLOUIN Pierre-François, 793-806
POIRIER Karine, 1925-1933
POTTIE Pascale, 1421-1437
PRESLE NATHALIE, 1421-1437
PUEL Jacques, 807-816

Q

QUENEAU Patrice, 2013-2021
QUESNEL-HELLMANN Anne, 155-167

R

REBSAM Alexandra, 1945-1959
RÉTAUX Sylvie, 1921-1922
REY Michel, 1077-1080
RICARD Philippe, 139-153
RICQUIER Daniel, 1917-1919
RINALDI Jean-Paul, 139-153
ROBERT Pierre-Yves, 1007-1016
ROSSIGNOL Patrick, 793-806
ROSSO Edoardo, 1495-1509
ROUGER Philippe, 189-204
ROULEAU Étienne, 1035-1049
RUMBACH Lucien, 1697-1709

S

SAADOUN David, 123-137
SAILLOUR Yoann, 1925-1933
SAINT-JULIEN Jacques de, 339-348, 1051-1059
SALLE Bernard, 1261-1274

SANSONNETTI Philippe, 611-623
SAOUDI Nadir, 139-153
SAPOVAL Marc, 635-649
SASSARD Jean, 111-121
SCHOENLEBER Thomas, 1189-1208
SENE Damien, 123-137
SÉNÉCAL Jean, 1353-1360
SIMON Anne, 995-1005
SOMMELET Danièle, 419-438
SRAER Jean-Daniel, 205-206
STANKOVSKI Léa, 1945-1959
SUREAU Claude, 245-247, 1237-1246, 1261-1274, 1993-1997
SWYNGHEDAUW Bernard, 783-792

T

TALON Daniel, 1189-1208
TER MEULEN Volker, 1889-1895
TERLAIN Bernard, 1421-1437
TERZI Fabiola, 927-934
THOMAS Frédérique, 685-700
THURET Gilles, 1007-1016
TILLEMENT Jean-Paul, 935-947
TOURNIER Jean-Nicolas, 155-167
TOUZE Jean-Étienne, 439-452
TRAN BAN HUY Patrice, 1791-1802
TREVES Richard, 995-1005
TROPET Yves, 1439-1457

V

VACHERON André, 253-260, 781-782
VALINAS Roberto, 75-87
VERGNE-SALLE Pascale, 995-1005
VERGOS Maurice, 1051-1059
VERNIER Philippe, 1921-1922
VERSTUYFT Céline, 37-53
VERT Paul, 469-484, 1303-1304
VICHARD Philippe, 1189-1208, 1439-1457
VIDAL Dominique R., 155-167

W

WATTEL Francis, 1961-1975, 1999-2011

WELSCH Marie, 843-853

WOLF Philippe, 1495-1509

WULLIMANN Mario, 1921-1922

Z

ZACHARIAS Thomas, 75-87

INDEX KEY-WORDS

A

Absenteism, 1629-1641
Absorptiometry, photon, 1275-1290
Adipocyte, 1421-1437
Adolescent, 1061-1067, 1629-1641, 1643-1652
Adolescent psychology, 1643-1652
Aged, 817-824, 827-841, 1175-1186
Aging, 783-792, 843-853
Air microbiology, 1189-1208
Air pollution, 1189-1208
Air pollution indoor, 1189-1208
Albumins, 935-947
Alcohol drinking, 713-723
Algeria, 1972-1992
Ambulatory surgical procedures, 1051-1059
Amenorrhea, 1479-1493
Amputation, 651-665
Aneurysm, false, 1209-1224
Angina unstable, 807-816
Angioplasty, 635-649, 1511-1521
Angiotensins, 927-934
Ankylosing spondylitis, 981-994
Anorexia, 1479-1493
Anticoagulants, 37-53
Antimalarials, 439-452
Anxiety, 1175-1186
Anxiety disorders, 1629-1641, 1945-1959
Anxiety, separation, 1629-1641
Aortic valve stenosis, 855-872
Apoptosis, 469-484
Arboviruses, 597-609
Arrhymia, sinus, 827-841
Arrhythmia, 139-153, 827-841, 1225-1236
Arterial occlusive diseases, 635-649
Arteriovenous fistula, 1209-1224
Arteriovenous malformations, 1683-1696

Atherosclerosis, 1511-1521
Atrial fibrillation, 827-841
Atrial flutter, 139-153
Attention deficit with hyperactivity, 1165-1174
Auditory perceptual disorders, 1697-1709
Automatic data processing, 1237-1246

B

Bacillus anthracis, 155-167
Bartonella infection, 579-595
Bêta-lactamases, 1733-1744
Biopsy, 403-418
Bioterrorism, 597-609, 1035-1049
Bipolar disorder, 1175-1186, 1643-1652
Blepharospasm, 1007-1016
Blood donors, 189-204
Blood platelets, 169-188
Blood pressure, 685-700, 793-806
Blood proteins, 935-947
Blood transfusion, 169-188, 189-204
Blood-borne, 169-188
Bone remodeling, 1275-1290
Brain, 1605-1627
Brucellosis, 579-595

C

Caesarean section, 905-914
Carbon monoxide poisoning, 1961-1975
Cardiac surgery, 855-872
Cardiography, impedance, 783-792
Cardiology, 843-853
Cardiomyopathy, dilated, 1225-1236
Cardiovascular diseases, 783-792
Cartilage, 1399-1409, 1411-1420, 1421-1437, 1459-1474
Cartilage, articular, 1439-1457
Catheter ablation, 139-153
Cell transplantation, 667-681
Child, 1061-1067, 1629-1641, 1972-1992
Child abandonned, 1809-1825
Child development, 1945-1959

Metabolism, 9-23, 25-36, 1917-1919
Methods, 1131-1138
Methyltransferases, 55-73
Mice, knockout, 1945-1959
Microsurgery, 499-509
Midwifery, education, 227-231
Military medicine, 1051-1059
Mineral waters, 511-513, 747-752, 1291-1298, 2013-2021
Models, animals, 111-121
Morocco, 1017-1033
Mortality, 685-700
Music, 1697-1709
Myocardial infarction, 807-816, 1723-1732
Myocardial revascularisation, 807-816
Myocardium, cytology, 439-452

N

National health programs, 893-904, 1327-1338
Neonatal screening, 1745-1759, 1775-1790
Neovascularization, physiologic, 667-681
Nervefibers myelinated, 1605-1627
Nervous system diseases/therapeutics, 123-137
Neural crest, 1935-1943
Neuronal migration, 1925-1933
Neurons, 385-402, 469-484
Neuropsychology, 1697-1709
Nitric oxide, 1961-1975
Nonverbal communication, 1653-1662
Nutrition, 1663-1682, 1972-1992

O

Obesity, 1421-1437
Oncogenes, 9-23
Oncology service, hospital, 419-438
Operation rooms, 1189-1208
Organ transplantation, 1711-1721
Orosomucoïd, 935-947
Osteoarthritis, 1399-1409, 1411-1420, 1421-1437, 1439-1457, 1459-1474
Osteoporosis, 1479-1493
Otosclerosis, 915-926

Outcome and process (health care), 1533-1550
Oxidative stress, 1961-1975

P

Pancreaticoduodenectomy, 1495-1509
Parent-child relations, 1761-1773
Parkinson disease, 485-498
Parturition, 1809-1825
Patient care, 1147-1155
Patient rights, 357-366
Perinatal care, 1761-1773
Personnal autonomy, 1237-1246
Pharmaceutical preparations, 9-23
Pharmacogenetics, 9-23, 25-36, 37-53, 55-73
Pharmacokinetics, 843-853
Phobic disorders, 1629-1641, 1643-1652
Physician-patient relations, 1999-2011
Poisons, 453-467
Polyarteritis nodosa, 123-137
Polymorphism, genetics, 9-23, 877-891, 1733-1744
Portal vein, 1495-1509
Positron-emission tomography, 75-87
Practice guidelines, 1327-1338
Pregnancy, 713-723
Pregnancy, high-risk, 713-723
Premature birth, 1261-1274
Prevalence, 1139-1145
Preventive medicine, 403-418
Professionnal practice, 905-914
Protein binding, 935-947
Proteoglycans, 1385-1398
Psychiatry, 1175-1186
Psychology, 685-700
Psychopathologia, 1175-1186, 1629-1641
Psychotherapy, 1131-1138
Psychotropic drugs, 1131-1138, 1139-1145
Public health, 419-438, 1339-1350, 1663-1682
Public health administration, 1339-1350
Public health/economics, 169-188
Public health/education, 1361-1373

Q

Q fever, 579-595
Quality assurance, health care, 1327-1338

R

Radiology, interventional, 635-649
Rats, 111-121, 469-484
Recombination, genetic, 611-623
Regeneration, 385-402
Rehabilitation, 1791-1802
Reimbursement mechanisms, 1327-1338
Renal insufficiency, 927-934
Renin-angiotensin system, 111-121
Research, 2013-2021
Research design, 367-379
Respiratory insufficiency, 877-891
Risk factors, , 685-700, 1139-1145, 1733-1744
Risk reduction behavior, 713-723

S

Sacroiliac joint, 995-1005
Schizophrenia, 1643-1652
Schools, public health, 1353-1360
Sensory deprivation, 1775-1790
Sensory disorder, 1775-1790
Serotonin plasma membrane transport proteins, 1945-1959
Severe Acute Respiratory Syndrome, 597-609
Single nucleotide, 1733-1744
Smallpox, 1035-1049
Smallpox vaccine, 1035-1049
Socioeconomic factors, 403-418
Species specificity, 611-623
Spondylarthropathy, 981-994, 995-1005
Sports, 1479-1493
Stapes surgery, 915-926
Stem cells, 385-402
Stents, 635-649
Stomach neoplasms, 949-962
Substance-related disorders, 1643-1652
Suicide, 1643-1652

Surgical procedures, operative, 223-225

Surveillance, 565-577

Systems integration, 367-379

T

Tachycardia, 1225-1236

Telangectasia hereditary hemmorrhagic, 1683-1696

Telemedicine, 323-330, 331-337, 339-348, 357-366, 367-379, 1533-1550

telomerase, 783-792

Temporal lobe, 1697-1709

Therapeutics, 893-904, 1385-1398

Thumb/surgery, 1439-1457

Thyroid diseases/classification, 89-109

Thyroid diseases/radiotherapy, 89-109

Thyroid diseases/surgery, 89-109

Thyroid diseases/therapy, 89-109

Tissue, engineering, 1399-1409

TNF, 981-994

Tobacco, 713-723

Tobacco use disorder, 877-891

Tomography, x-ray computed, 1459-1474

Toxicity tests, 453-467

Toxicology, methods, 453-467

Toxins, 155-167

Transplantation, autologous, 1439-1457

Treatment refused, 1237-1246

Tuba3, 1925-1933

Tuberculosis, 1711-1721

Tumor necrosis factor, 1411-1420

Tumor necrosis factor-alpha, 995-1005

U

Urinary incontinence, 1479-1493

V

Vaccina, 1035-1049

Vaccines, 963-972

Vascular surgical procedures, 651-665

Vasculitis, 123-137

Vasoconstriction, 1961-1975
Vein injuries, 1209-1224
Venous resection, 1495-1509
Ventilation, 1189-1208
Vertigo, 1791-1802
Vestibule, 1791-1802
Vitamin K, 37-53

W

World health, 1523-1532
Wrist joint, 1439-1457

Z

Zoonoses, 565-577, 579-595, 611-623

INDEX MOTS MATIÈRES

A

Ablation percutanée, 139-153
Absentéisme, 1629-1641
Absorptiométrie photonique,
Académie et Institut, 1351-1352
Adipocyte, 1421-1437
Administration santé publique, 1339-1350
Adolescent, 1061-1067, 1629-1641, 1643-1652
Affection iatrogénique, 223-225, 1209-1224
Agents pathogènes transportés, 169-188
Aide financière, 323-330
Algérie, 1972-1992
Aliment, 1663-1682
Allevard-les-Bains (Isère), 747-752
Alvignac (Lot], 1291-1298
Aménorrhée, 1479-1493
Amputation chirurgicale, 651-665
Angioplastie, 635-649, 1511-1521
Angiotensines, 927-934
Angoisse de séparation, 1629-1641
Angor instable, 807-816
Anorexie, 1479-1493
Anticoagulants, 37-53
Antipaludiques, 439-452
Anxiété, 1175-1186, 1945-1959
Apoptose, 469-484
Appareil correction auditive, 915-926
Appareil génital féminin, 1479-1493
Appareil vestibulaire, 1791-1802
Arbovirus, 597-609
Aromatisants, 2013-2021
Arthériopathies oblitérantes, 635-649
Arthrose, 1399-1409, 1411-1420, 1421-1437, 1439-1457, 1459-1474
Articulation du poignet, 1439-1457
Articulation sacro-iliaque, 995-1005
Arythmie sinusale, 827-841

Assistance médicale, 339-348

Athérosclérose, 1511-1521

Autogreffe, 1439-1457

Autonomie, 1237-1246

B

Bacillus anthracis, 155-167

Balnéologie, 233-235

Banque gènes, 207-208

Bartonelloses, 579-595

Bases de données, 519-520

Bêta-lactamase, 1733-1744

Biopsie, 403-418

Blepharospasme, 1007-1016

Bloc opératoire, 1189-1208

Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire), 217-219

Brucellose, 579-595

C

Calendrier vaccination, 1017-1033

Cambo-les-Bains (Pyrénées Atlantiques), 511-513

Cardiographie impédance, 783-792

Cardiologie, 843-853

Cardiomyopathie dilatée, 1225-1236

Cardiopathies ischémiques, 807-816, 1083-1085, 1723-1732

Cartilage, 1399-1409, 1411-1420, 1421-1437, 1459-1474

Cartilage articulaire, 1439-1457

Cellule dendritique, 155-167

Cellule souche, 385-402

Centre hospitalier universitaire, 701-712

Césarienne, 905-914

Champ électromagnétique, 1081-1082

Chiropraxie, 221

Chirurgie cardiaque, 855-872

Chirurgie étrier, 915-926

Chondrocyte, 1385-1398, 1439-1457

Cœur, 1961-1975

Communication, 1299-1302, 1999-2011

Communication non verbale, 1653-1662

Comportement dangereux, 1089-1090

Comportement de réduction des risques, 713-723
Conduite automobile, 1089-1090
Confidentialité, 357-366, 1089-1090, 1247-1260, 1551-1559, 1809-1825
Consommation alcool, 713-723
Contrôle, 565-577
Coopération internationale, 629-630, 1523-1532
Corps de Lewy, 485-498
Cortex, 1925-1933, 1945-1959
Coumarines, 37-53
Coût et analyse des coûts, 367-379
Coût médicament, 893-904
Crête neurale, 1935-1943
Cryoglobulinémie, 123-137
Cytochrome P-450 enzyme system, 9-23, 25-36, 37-53, 55-73

D

Déficit de l'attention avec hyperactivité, 1165-1174
Délire avec confusion, 1175-1186
Dépistage génétique, 1745-1759
Dépistage néonatal, 1745-1759, 1775-1790
Dépression, 1175-1186, 1643-1652, 1945-1959
Dermatologie, 331-337
Développement du langage oral, 1653-1662
Développement enfant, 1945-1959
Diabète de type 1, 1972-1992
Diastole, 783-792
Directive planification santé, 1081-1082
Don dirigé de tissu, 1551-1559
Donneur sang, 189-204
Dossier médical informatisé, 339-348, 519-520
Droit pénal, 1147-1155
Droits du patient, 357-366
Droits femme, 237-238
Duodenopancréatectomie, 1495-1509
Dysgénésie, 1925-1933
Dystonie, 1007-1016

E

Eau minéralisée, 209-215, 217-219, 511-513, 747-752, 1291-1298, 2013-2021
Eau minéralisée, usage thérapeutique, 233-235

Ecole de santé publique, 1353-1360
Ehrlichiose, 579-595
Empathie, 1299-1302, 1999-2011
Encéphale, 1605-1627
Enfant, 1061-1067, 1629-1641, 1653-1662, 1972-1992
Enfant abandonné, 1809-1825
Enfants handicapés, 1775-1790
Enseignement dentaire, 227-231
Enseignement médical, 227-231, 701-712
Enseignement pharmacie, 227-231
Enseignement spécialisé en médecine, 701-712
Epidémie, 1035-1049
Epidémiologie, 403-418, 519-520, 685-700, 1139-1145
Eradication, 565-577
Erreur médicale, 725-746
Erreurs diagnostic, 1533-1550
Erythrocyte, 169-188
Essai clinique, 9-23, 1131-1138
Essais cliniques, méthodes, 233-235
Etanercept, 981-994
Ethique, 189-204, 1551-1559
Ethique médicale, 239-241, 1237-1246, 1247-1260, 1261-1274, 1829-1830
Etiquetage aliments, 2013-2021
Europe, 189-204, 227-231, 725-746, 1139-1145, 1351-1352
Euthanasie, 239-241, 1829-1830
Evaluation médicament, 893-904, 1327-1338
Evaluation résultats et méthodes (soins), 1533-1550

F

Facteur croissance épidermique, 927-934
Facteur de nécrose tumorale-alpha, 995-1005, 1411-1420
Facteur risque, 685-700, 1139-1145, 1733-1744
Facteur socioéconomique, 403-418
Famille, 1237-1246
Faux anévrysme, 1209-1224
Fibrillation auriculaire, 827-841, 1083-1085
Fièvre Q, 579-595
Fièvres hémorragiques virales, 597-609
Fistules artério-veineuses, 1209-1224
Flutter auriculaire, 139-153
Formation continue, 1533-1550

Formation professionnelle en santé publique, 1353-1360
France, 1327-1338

G

Garantie qualité soins, 1327-1338
Génétique, 207-208, 485-498, 1917-1919
Génome, 207-208
Génomique, 9-23
Glomérulonéphrite, 403-418
Glomérulonéphrite membranoproliférative, 123-137
Glycosaminoglycane, 1385-1398
Glycosyltransférases, 1385-1398
Grippe, 597-609
Grippe aviaire, 963-972
Grossesse, 713-723
Grossesse haut risque, 713-723
Guides de bonnes pratiques, 1327-1338

H

Helicobacter pylori, 949-962
Hème oxygénase-1, 877-891
Hépatite C, 123-137
Hépatite E, 973-980
Histoire du XVII^e siècle, 499-509
Hôpital/organisation et administration, 1827-1828
Hospitalisation/législation et jurisprudence, 1157-1164
Hydrothérapie, 233-235
Hypersensibilité médicamenteuse, 1733-1744
Hypertension artérielle, 111-121, 793-806, 1083-1085
Hypertension artérielle/génétique, 111-121
Hypoglycémie, 1972-1992
Hypoxie cérébrale, 469-484
Hystérie, 1175-1186

I

Imagerie par résonance magnétique, 995-1005, 1081-1082, 1459-1474
Imagerie par résonance magnétique de diffusion, 1605-1627
Immunisation de masse, 1077-1080
Immunité, 1035-1049

Immunodépression, 1711-1721
Implant cochléaire, 915-926, 1653-1662
Implications radiations sur santé et environnement, 1081-1082
Incontinence urinaire, 1479-1493
Indemnités compensatoires, 725-746
Infarctus myocarde, 807-816, 1723-1732
Infection croisée, 223-225
Infections à *helicobacter*, 949-962
Infibulation, 237-238
Inflammation, 685-700
Infliximab, 981-994
Ingénierie tissulaire, 1399-1409
Insuffisance cardiaque, 515-517, 817-824, 1083-1085, 1225-1236, 1723-1732
Insuffisance coronaire, 855-872
Insuffisance rénale, 927-934
Insuffisance respiratoire, 877-891
Intégration systèmes, 367-379
Interleukin-1, 1411-1420
Intervention chirurgicale, 223-225
Intervention chirurgicale ambulatoire, 1051-1059
Intervention chirurgicale vasculaire, 651-665
Intoxication au monoxyde de carbone, 1961-1975
Ischémie, 635-649, 651-665, 667-681, 1605-1627

L

Leptine, 1421-1437, 1479-1493
Liaison à protéines, 935-947
Ligand, 611-623
Lipoprotéines, 935-947
Lipoxygénase, 1511-1521
Lobe temporal, 1697-1709
Luz-Saint-Sauveur (Hautes-Pyrénées), 209-215

M

Magnétisme, 1081-1082
Maladie de Lyme, 579-595
Maladie de Parkinson, 485-498
Maladie transmissible, 403-418, 629-630
Maladies, 1917-1919
Maladies articulaires, 1385-1398
Maladies cardiovasculaires, 783-792

Maladies du foie, 685-700
Maladies du système nerveux/thérapeutique, 123-137
Maladies transmissibles émergentes, 597-609
Maladies vestibulaires, 1791-1802
Malformations artérioveineuses, 1683-1696
Malformations crâniofaciales, 1935-1943
Maroc, 1017-1033
Mécanismes remboursement, 1327-1338
Médecin diplôme étranger, 1087-1088
Médecine militaire, 1051-1059
Médecine préventive, 403-418
Mélange Aligre, 217-219
Membre inférieur, 635-649, 651-665, 667-681
Métabolisme, 9-23, 25-36, 1917-1919
Méthode, 1131-1138
Méthyltransférases, 55-73
Microbiologie air, 1189-1208
Microchirurgie, 499-509
Migration neuronale, 1925-1933
Modèles animaux, 111-121
Monde romain, 1093-1098
Monoxyde d'azote, 1961-1975
Mortalité, 685-700
Musique, 1697-1709
Myocarde, cytologie, 439-452

N

Naissance prématurée, 1261-1274
Néovascularisation physiologique, 667-681
Neurofibres myélinisées, 1605-1627
Neurone, 385-402, 469-484
Neuropsychologie, 1697-1709
Nourrisson faible poids naissance, 1261-1274
Nouveau-né, 469-484
Nutrition, 1663-1682, 1972-1992

O

Obésité, 1421-1437
Obligation de suivi d'information, 323-330
Oncogène, 9-23

Oncologie médicale, 419-438
Orosomucoïde, 935-947
Ostéopathie, 221
Ostéoporose, 1479-1493
Otospongiose, 915-926
Paludisme, 439-452
Parturition, 1809-1825
Pays développé, 629-630
Pays en voie de développement, 629-630, 1523-1532
Périartérite noueuse, 123-137
Péritonéoscopie, 1209-1224
Peste, 1093-1098
Pharmacocinétique, 843-853, 1083-1085
Pharmacogénétique, 9-23, 25-36, 37-53, 55-73
Plante médicinale, 1831-1832
Plaquettes, 169-188
Plasma sanguin, 169-188
Poliomyélite, 1077-1080
Politique sanitaire, 1339-1350
Pollution air, 1189-1208
Pollution air ambiant, 1189-1208
Polymorphisme (Génétique), 9-23, 877-891, 1733-1744
Pouce/chirurgie, 1439-1457
Poussière, 1189-1208
Pratique professionnelle, 905-914
Pratique professionnelle institutionnelle, 323-330
Préparations pharmaceutiques, 9-23
Pression artérielle, 685-700
Pression sanguine, 793-806
Prévalence, 1139-1145
Prison, 1237-1246
Privation sensorielle, 1775-1790
Profession sage-femme, enseignement et éducation, 227-231
Programme études, 227-231
Programme national santé, 893-904, 1327-1338
Projet recherche, 367-379
Protéines sang, 935-947
Protéoglycanes, 1385-1398
Psychiatrie, 1175-1186
Psychoanaleptiques, 1131-1138, 1139-1145
Psychologie, 685-700
Psychologie de l'adolescent, 1643-1652
Psychopathologie, 1175-1186, 1629-1641
Psychothérapie, 1131-1138

R

Radiologie interventionnelle, 635-649
Rats, 111-121, 469-484
Recherche, 2013-2021
Recherche/législation et jurisprudence, 205-206
Recombinaison génétique, 611-623
Rééducation et réadaptation, 1791-1802
Refus du traitement par le patient, 1237-1246
Régénération, 385-402
Réglementation gouvernementale, 1327-1338
Relation médecin-malade, 1299-1302, 1999-2011
Relations parent-enfant, 1761-1773
Remodelage osseux,
Réseaux coordonnés, 339-348, 419-438
Résection veineuse, 1495-1509
Responsabilité légale, 357-366, 725-746, 905-914
Rétrécissement valve aortique, 855-872, 1083-1085
Revascularisation myocardique, 807-816
Rythme cardiaque, 685-700

S

Sang/isolement et purification, 169-188
Santé, 753-754
Santé mondiale, 1523-1532
Santé publique, 419-438, 1339-1350, 1663-1682
Santé publique/économie, 169-188
Santé publique/enseignement et éducation, 1361-1373
Schizophrénie, 1643-1652
Service médical urgence, 1091-1092
Simple nucléotide, 1733-1744
Soins aux patients, 1147-1155
Soins périnataux, 1761-1773
Source Daubet 1, 1291-1298
Source Duchesse du Berry, 209-215
Source Lymbe, 217-219
Source Marquise, 217-219
Source Occident, 511-513
Source Patiot, 217-219
Source Sévigné, 217-219
Source Splendid, 747-752
Souris knockout, 1945-1959

Spécificité espèce, 611-623
Spondylarthrite ankylosante, 981-994
Spondylarthropathie, 981-994, 995-1005
Sports, 1479-1493
Stent, 635-649
Stockage et recherche information, 357-366
Stress oxydatif, 1961-1975
Suicide, 1643-1652
Suicide assisté, 239-241, 1829-1830
Sujet âgé, 817-824, 827-841, 855-872, 1083-1085, 1175-1186
Surdité due au bruit, 753-754
Surdité totale, 1653-1662
Surveillance, 565-577
Syndrome Aigu Respiratoire Sévère, 597-609
Syndrome du QT LOG/induit chimiquement, 439-452
Syndrome métabolique X, 685-700
Système de conduction du cœur, 827-841, 1083-1085
Système immunitaire, 155-167
Système rénine-angiotensine, 111-121

T

Tabac, 713-723
Tachycardie, 1225-1236
Techniques et procédés diagnostiques, 1533-1550
Télémédecine, 323-330, 331-337, 339-348, 357-366, 367-379, 1533-1550
Téliangectasie hémorragique héréditaire, 1683-1696
Téломérase, 783-792
Terrorisme biologique, 597-609, 1035-1049
Test toxicité, 453-467
Thérapeutique, 893-904, 1385-1398
Thérapie cognitive, 1629-1641
Thérapie génique, 207-208, 667-681
Thyroïde, 89-109
Thyroïde, maladies/chirurgie, 89-109
Thyroïde, maladies/classification, 89-109
Thyroïde, maladies/radiothérapie, 89-109
Thyroïde, maladies/thérapeutique, 89-109
TNF, 981-994
Tomodensitométrie, 1459-1474
Tomographie à émission de positons, 75-87
Toxicité des médicaments, 453-467
Toxicologie, méthodes, 453-467

Toxines, 155-167
Traitement automatique des données, 1237-1246
Transfusion sanguine, 169-188, 189-204
Transmission maladie, 949-962
Transplantation cellulaire, 667-681
Transplantation organe, 1711-1721
Transporteurs de la sérotonine, 1945-1959
Traumatisme main, 1091-1092
Trouble bipolaire, 1175-1186, 1643-1652
Trouble dépressif, 1723-1732
Trouble lié au tabagisme, 877-891
Troubles anxieux, 1629-1641
Troubles de l'alimentation, 1643-1652
Troubles de la perception auditive, 1697-1709
Troubles des conduites, 1061-1067
Troubles du rythme cardiaque, 139-153, 827-841, 1083-1085, 1225-1236
Troubles liés substance toxique, 1643-1652, 1831-1832
Troubles mentaux, 1139-1145
Troubles phobiques, 1629-1641, 1643-1652
Troubles sensoriels, 1775-1790
Tuba3, 1925-1933
Tuberculose, 1711-1721
Tumeurs de l'appareil digestif, 75-87
Tumeurs de l'estomac, 949-962

V

Vaccin antipoliomyélitique inactivé, 1077-1080
Vaccin antipoliomyélitique sabin, 1077-1080
Vaccin antivariolique, 1035-1049
Vaccine, 1035-1049
Vaccins, 963-972
Vaccins antihépatite A, 1069-1075
Variole, 1035-1049, 1093-1098
Vascularité, 123-137
Vasoconstriction, 1961-1975
Veine mésentérique, 1495-1509
Veine porte, 1495-1509
Veines/traumatismes, 1209-1224
Ventilation, 1189-1208
Vertige, 1791-1802
Vestibular disease, 1791-1802
Vieillesse, 783-792, 843-853

Bull. Acad. Natle Méd., 2006, 190, n° 9, 2099-2110

Vitamine K, 37-53

Vocabulaire, 1831-1832

Z

Zoonoses, 565-577, 579-595, 629-630

Zoonoses/transmission, 611-623

INDEX VIE ACADÉMIQUE

Chroniques historiques

- Chronique imaginaire de la santé du roi Louis XIV et des maladies de son siècle, 499-509
- La peste antonine, 1093-1098
- Les évadés de France par l'Espagne pendant la guerre 1939-45, 1833-1834

Commission I (Biologie — immunologie — génétique)

- Pharmacogénétique et pharmacogénomique, 9-23

Commission IV (Maladies cardio-vasculaires)

- Recommandations de l'Académie nationale de médecine concernant la “ réduction de la mortalité, de la morbidité et des hospitalisations ” dans l'insuffisance cardiaque (Objectif 73 de la loi relative à la santé publique du 9 août 2004), 515-517
- Recommandations de l'Académie nationale de médecine concernant “ la prise en charge des maladies cardio-vasculaires chez le sujet âgé ”, 1083-1085

Commission IX (Maternité — Enfance — Adolescence)

- Prévention des risques pour l'enfant à naître. Nécessité d'une information bien avant la grossesse, 713-723

Commission VI (Maladies infectieuses et parasitaires)

- L'éradication mondiale de la poliomyélite. Stratégie, espoirs, difficultés, 1077-1080
- La vaccination contre l'hépatite A en France, 1069-1075

Commission VIII (Urgences-Réanimation-Anesthésiologie-Chirurgie-Traumatologie)

- La rééducation vestibulaire des vertiges et troubles de l'équilibre chronique, 1791-1802
- Le rôle des médecins devant des cas manifestes d'incapacité à la conduite, 1089-1090

Commission XI (Climatisme — Thermalisme — Eaux minérales)

- Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermique. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme, 233-235
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage " Duchesse de Berry " situé sur la commune de Luz-Saint-Sauveur (Hautes-Pyrénées), 209-215
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, après transport à distance et après mélange sous le nom de mélange " Aligre " l'eau des captages " Lymbe ", " Patiot ", " Sévigné " (ex " Reine ") et " Marquise " situés sur la commune de Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire), 217-219
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, après transport à distance et après mélange sous le nom d' " Occident " l'eau des captages " Honorine " et " Occident Nord " situés sur la commune de Cambo-les-Bains (Pyrénées-Atlantiques), 511-513
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage " Splendid " situé sur la commune d'Allevard-les-Bains (Isère), 747-752
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage " Daubet 1 " situé sur la commune d'Alvignac (Lot), 1291-1298

Commission XII (Handicaps — Gériatrie)

- Handicaps sensoriels de l'enfant, 1775-1790

Commission XIV (Vie hospitalo-universitaires)

- Les médecins étrangers hors Union européenne exerçant dans les hôpitaux publics français, 1087-1088

Commission XV (Ethique et responsabilité professionnelle)

- A propos de l'arrêté du 24 août 2006 prévoyant la participation par les instances hospitalières ou de santé publique d'une association militant pour l'euthanasie, 1829-1830
- Harmonisation de la réparation des préjudices corporels dans l'Union européenne. Application au contentieux de la responsabilité médicale, 725-746
- Importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 1299-1302
- Importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 1999-2011
- La rééducation vestibulaire des vertiges et troubles de l'équilibre chronique, 1791-1802

Commission XVI (Relations internationales)

- Recommandations concernant l'attractivité des centres hospitaliers et universitaires pour les étudiants étrangers dans les formations médicales spécialisées, 701-712

Commission XVII (Langue française)

- Définition de la locution “ acte chirurgical ” et des adjectifs “ iatrogène ” et “ nosocomial ”, 223-225
- Définition du mot “ drogue ”, 1831-1832

Communications scientifiques Voir : Index Auteurs et Matières

Communiqués

- A propos de l'arrêté du 24 août 2006 prévoyant la participation par les instances hospitalières ou de santé publique d'une association militant pour l'euthanasie, 1829-1830
- A propos de l'euthanasie, 239-241
- A propos de la proposition de loi relative à la possibilité de lever l'anonymat des donneurs de gamètes, 1551-1559
- 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, 233-235
- Champs électromagnétiques et IRM : recommandations à propos de la directive 2004/40/CE du Parlement européen et du conseil du 29 avril 2004, concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dûs aux agents physiques (champs électromagnétiques), 1081-1082
- Communiqué de l'Académie nationale de médecine à l'occasion de la journée mondiale contre les mutilations féminines, 237-238
- De l'Académie nationale de médecine sur la mise en œuvre de la nouvelle gouvernance hospitalière, 1827-1828
- Définition de la locution “ acte chirurgical ” et des adjectifs “ iatrogène ” et “ nosocomial ”, 223-225
- Définition du mot “ drogue ”, 1831-1832
- Faut-il avoir peur des maladies des animaux ? 629-630
- Importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 1299-1302
- Le retentissement du fonctionnement des éoliennes sur la santé sur l'homme, 753-754
- Le rôle des médecins devant des cas manifestes d'incapacité à la conduite, 1089-1090
- Les médecins étrangers hors Union européenne exerçant dans les hôpitaux publics français, 1087-1088

- Organisation des études de médecine, pharmacie, odontologie et maëutique dans le cadre du système européen LMD (Licence-Master-Doctorat), 227-231
- Ostéopathie et chiropraxie, 221
- Prise en charge des urgences main, 1091-1092
- Recommandations de l'Académie nationale de médecine concernant la “ réduction de la mortalité, de la morbidité et des hospitalisations ” dans l'insuffisance cardiaque (Objectif 73 de la loi relative à la santé publique du 9 août 2004), 515-517
- Recommandations de l'Académie nationale de médecine concernant “ la prise en charge des maladies cardio-vasculaires chez le sujet âgé ”, 1083-1085
- Sur l'utilisation en épidémiologie des bases de données recueillies en population générale, 519-520

Conférences

- Du mouvement Brownien aux images de la pensée : l'IRM de diffusion, 1605-1627
- Neurogenèse adulte : aspects fontamentaux et potentiels thérapeutiques, 385-402

Discours

- A propos du droit d'ingérence, 2045-2060
- Allocution du Président pour l'année 2006, 261-273
- Bilan de l'activité académique 2005, 253-260
- Pour un retour à l'humanisme : la nécessaire complémentarité des droits et des devoirs des soignés et des soignants, 2033-2044

Élections

- Berner Peter, 767
- Binet Jacques-Louis, 2068-2071
- Charpentier Bernard, 1312
- Copeland Jack, 1852
- Cordier Jean-François, 1843
- Costentin Jean, 537
- Farah Pierre, 1852
- Gentilini Marc, 2068-2071
- Goullé Jean-Pierre, 1309
- Hureau Jacques, 2068-2071
- Iwata Makoto, 1312
- Jaeck Daniel, 1309
- Jaillon Patrice, 2068-2071
- Lechevalier Bernard, 1843
- Milliez Jacques, 1852

- Moussaoui Driss, 2068-2071
- Olié Jean-Pierre, 2068-2071
- Olliaro Piero, 1111
- Privat Alain, 1111
- Salle Bernard, 767
- Sela Michaël, 2068-2071
- Soldatovic Danilo, 537
- Tarrade Anne, 2068-2071
- Tillement Jean-Paul, 1309
- Vahanian Alec, 1843
- Vallat Jean-Michel, 1312

Éloges

- De M. Jean-Claude Roucayrol (1920-2005), 1587-1591
- De M. Pierre Maurice (1916-2005), 555-562
- De M. Paul Maillet (1913-2006), 1593-1603

Groupes de travail

- A propos de la proposition de loi n° 3224 instaurant un accouchement dans la discrétion, 1809-1825
- A propos de la proposition de loi relative à la possibilité de lever l'anonymat des donneurs de gamètes, 1551-1559
- Champs électromagnétiques et IRM : recommandations à propos de la directive 2004/40/CE du Parlement européen et du conseil du 29 avril 2004, concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dûs aux agents physiques (champs électromagnétiques), 1081-1082
- De l'Académie nationale de médecine sur la mise en œuvre de la nouvelle gouvernance hospitalière, 1827-1828
- De la sanction à la prévention. Pour une prévention des événement indésirables liés aux soins, 1993-1997
- Harmonisation de la réparation des préjudices corporels dans l'Union européenne. Application au contentieux de la responsabilité médicale, 725-746
- Importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 1299-1302
- Importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 1999-2011
- La rééducation vestibulaire des vertiges et troubles de l'équilibre chronique, 1791-1802
- Le diagnostic en médecine : histoire, mise en œuvre présente, perspectives, 1533-1550
- Le prématuré de moins de 28 semaines, sa réanimation et son avenir, 1261-1274
- Le retentissement du fonctionnement des éoliennes sur la santé sur l'homme, 753-754

- Les médecins étrangers hors Union européenne exerçant dans les hôpitaux publics français, 1087-1088
- Méthodes de mesure de la densité osseuse (DMO) et examens biologiques dans la prise en charge de l'ostéoporose,
- Ostéopathie et chiropraxie, 221
- Place des eaux minérales dans l'alimentation, 2013-2021
- Prévention des risques pour l'enfant à naître. Nécessité d'une information bien avant la grossesse, 713-723
- Prise en charge des urgences main, 1091-1092
- Recommandations de l'Académie nationale de médecine sur le projet de loi de programme pour la recherche, 205-206

Information

- Avis du Conseil économique et Social sur la coopération sanitaire française dans les pays en développement, 1523-1532
- Compte rendu de l'activité du Comité Consultatif National d'Éthique d'avril 2005 à avril 2006, 1237-1246
- L'éradication mondiale de la poliomyélite. Stratégie, espoirs, difficultés, 1077-1080
- La vaccination contre l'hépatite A en France, 1069-1075
- Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique, 1745-1759
- Le secret professionnel du médecin et son partage entre soignants et non soignants, 1247-1260
- Les antennes chirurgicales, un concept d'actualité, 1051-1059
- Les objectifs et les réalisations de la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM), 1351-1352
- Périnatalité et parentalité, 1761-1773
- Projet de décret relatif aux examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales, 207-208
- Recommandations de l'Académie nationale de médecine sur le projet de loi de programme pour la recherche, 205-206

Présentations d'ouvrages

- André Jean-Marie. — La médecine à Rome. Paris, Eds. Tallandier, 2006, 1836-1837
- Aries Philippe et Badinter Elizabeth. — L'enfant au XVIII^e siècle ; éditorial de Paul Vert. — *Péristyles* 26, Cahier des amis du Musée des Beaux-Arts de Nancy, Colloque du 30 septembre 2005, 521-522
- Battin Monique. — Aimer l'école ? Pourquoi pas ? *Acadis* (1990-2003). — Collection Mémoire et patrimoine, les dossiers d'Aquitaine, 2006, 1835
- Bourgery J.M., Jacob N.H. — Atlas of human anatomy and surgery ; édité et commenté par Jean-Marie Le Minor et Henri Sick. — Version trilingue : français, anglais, allemand. — Taschen Books ed., 2005, 1100-1102

- Bricaire François et Bossi Philippe. — Bioterrorisme. — Paris : Elsevier, 2003, 248-249
- Chast François. — Histoire contemporaine des médicaments. — Paris : La découverte/Poche, sciences humaines et sociales, 2002, 251-252
- Euzéby Jacques, Bourdoiseau Gilles, Chauve Claude. — Dictionnaire de parasitologie médicale et vétérinaire. — Paris : Tec & Doc ; Cachan : Eds médicales internationales, 2005, 523-524
- Fardeau Michel. — L'homme de chair. — Paris : O. Jacob, 2005, 528-529
- Gouzé André. — Les gros cailloux et le vase de la vie. — Paris : Expansion scientifique française, 2005, 247-248
- Hervé Patrick, Muller Jean-Yves et Tiberghien Pierre. — La transfusion sanguine demain. — Paris : J. Libbey Eurotext, 2005, 250-251
- Hureau J. et Poitout D. — L'expertise médicale en responsabilité médicale et en réparation d'un préjudice corporel. — Paris : Masson, 2005, 1303-1304
- Khayat David. — Les chemins de l'espoir. — Paris : Odile Jacob, 2005
- Khayat David avec Clément J., Aghache J., Vigier J.P. et Richier J.-P. — Signes des temps. — Paris : Fondation B.M.W., 2005, 243-244
- Linon Pierre-Jean. — Les officiers d'administration du service de santé dans la guerre d'Algérie. — Sèvres : EREMM, 2005, 525-528
- Miller M.D., Howard R.F., Plancher K.D. — Atlas chirurgical de médecine du sport ; traduit de l'anglais par J. Duparc. — Paris : Elsevier, 2003, 755
- Olmer Michel. - Vivre avec une maladie des reins. — Marseille, Eds Liens, 2005, 522-523
- Pigaillem H. Le docteur Guillotin, bienfaiteur de l'humanité. — Paris : Flammarion éd. Pygmalion, 2004, 1304-1306
- Pilet Charles avec Priollaud Nicole. — L'animal médecin. — Arles : Actes sud, 2005, 245-247
- Rondot Pierre en collaboration avec Tempaier Paul, Bathien N'Guyen, Bleton Jean-Pierre. — Les dystonies (versions française et japonaise). — Paris : Masson, 2005, 244-245
- Trèves Richard — 50 ans de rhumatologie et l'avenir. — Courbevoie : Laboratoires Expanscience eds, 2005, 1099-1100
- Viala Alain, Botta Alain. — Toxicologie ; préface de Chantal Bismuth. — Paris : Tec & Doc ; Cachan : Eds médicales internationales, 2005, 524-525

Prix et médailles

- Proclamation des résultats du concours 2006, 2023-2031

Rapports

- Alcool et modération : clarifier l'information du consommateur, 1803-1808 (n° 06-15)

- A propos de la proposition de loi n° 3224 instaurant un accouchement dans la discrétion, 1809-1825 (n° 06-16)
- De la sanction à la prévention. Pour une prévention des événement indésirables liés aux soins, 1993-1997 (n° 06-17)
- Handicaps sensoriels de l'enfant, 1775-1790 (n° 06-13)
- Harmonisation de la réparation des préjudices corporels dans l'Union européenne. Application au contentieux de la responsabilité médicale, 725-746 (n° 06-07)
- Importance de la communication dans la relation soignant-soigné, 1999-2011 (n° 06-18)
- La rééducation vestibulaire des vertiges et troubles de l'équilibre chronique, 1791-1802 (n° 06-14)
- Le diagnostic en médecine : histoire, mise en œuvre présente, perspectives, 1533-1550 (n° 06-12)
- Le prématuré de moins de 28 semaines, sa réanimation et son avenir, 1261-1274 (n° 06-09)
- Méthodes de mesure de la densité osseuse (DMO) et examens biologiques dans la prise en charge de l'ostéoporose, 1479-1493 (n° 06-10)
- Pharmacogénétique et pharmacogénomique, 9-23 (n° 06-01)
- Place des eaux minérales dans l'alimentation, 2013-2021 (n° 06-19)
- Prévention des risques pour l'enfant à naître. Nécessité d'une information bien avant la grossesse, 713-723 (n° 06-06)
- Recommandations concernant l'attractivité des centres hospitaliers et universitaires pour les étudiants étrangers dans les formations médicales spécialisées, 701-712 (n° 06-05)
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage " Duchesse de Berry " situé sur la commune de Luz-Saint-Sauveur (Hautes-Pyrénées), 209-215 (n° 06-02)
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, après transport à distance et après mélange sous le nom de mélange " Aligre " l'eau des captages " Lymbe ", " Patiot ", " Sévigné " (ex " Reine ") et " Marquise " situés sur la commune de Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire), 217-219 (n° 06-03)
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence, après transport à distance et après mélange sous le nom d'" Occident " l'eau des captages " Honorine " et " Occident Nord " situés sur la commune de Cambo-les-Bains (Pyrénées-Atlantiques), 511-513 (n° 06-04)
- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage " Splendid " situé sur la commune d'Allevard-les-Bains (Isère), 747-752 (n° 06-08)

- Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle, telle qu'elle se présente à l'émergence et après transport à distance l'eau du captage " Daubet 1 » situé sur la commune d'Alvignac (Lot), 1291-1298 (n° 06-11)

Séances communes

- Académie nationale de médecine, Académie vétérinaire de France sur les zoonoses, passé, présent et avenir, 563-630
- Séance commune Académie des sciences Académie nationale de médecine, 1917-1959
- Séance du mardi européen de l'Académie nationale de médecine, au Conseil de l'Europe à Strasbourg, 1869-1870

Séance des membres correspondants

- Association entre la diminution de la fonction pulmonaire et le polymorphisme du promoteur du gène de l'hème oxygénase chez des adultes jeunes issus de la population générale. Etude longitudinale européenne sur la santé respiratoire (ECRHS-France), 877-891
- Dialogue entre l'angiotensine et le récepteur du facteur de croissance épidermique dans les maladies rénales chroniques : vers une nouvelle approche thérapeutique, 927-934
- Hépatite E autochtone en France, 973-980
- L'inquiétante augmentation du nombre de césariennes, 905-914
- Les solutions vaccinales chez l'homme et l'animal face aux virus influenza aviare H5N1, 963-972
- Liaisons des médicaments aux protéines circulantes : caractéristiques, rôles et modifications physio-pathologiques, 935-947
- Place de la chirurgie dans le traitement de l'otospongiose, 915-926
- Quantification et valorisation du progrès thérapeutique médicamenteux par la Haute Autorité de santé, 893-904
- Sur quelques aspects épidémiologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*, 949-962

Séance solennelle

- Séance solennelle, 2023-2062

Séances thématiques

- Actualités en psychiatrie, 1127-1187
- Ischémie critique des membres inférieurs, 631-684
- Les maladies cardio-vasculaires du sujet âgé, 781-876
- Nouvelles stratégies dans les maladies du cartilage, 1383-1477

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320×10 pages = 33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, maladies et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à 4 tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail ou par voie postale, accompagnée d'une disquette. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine

16, rue Bonaparte

75272 Paris Cedex 06

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

Email : odette.demonts@academie-medecine.fr

Printed in France

Le Directeur de la publication M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2006, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2^e trimestre 2007 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD