

Trimestriel n° 28  
Décembre / Janvier 2005

CPPAP n° 1203 T 81023  
ISSN n° 1286-2185

Revue diffusée nominativement  
à 10 000 exemplaires

IMPRIMERIE : DUMAS TITOULET 42000 SAINT-ÉTIENNE  
MAQUETTE : ATELIER EQUIPAGE - MARSEILLE  
DIRECTEUR DE LA RÉDACTION : J.-P. LELLOUCH  
COORDINATION PRESSE : VÉRONIQUE VIARRE  
SERVICE PRESSE : LAURENT DE VILLEPIN  
ENQUÊTES MÉDICALES : ARICK SON LELLOUCH  
ESPACE ET DÉVELOPPEMENT : FRANCK BENJAMIN

LES MAÎTRES D'OUVRAGE ET LES PARTENAIRES  
D'OFFICIEL SANTÉ FIGURENT EN PAGES 6 ET 7

RÉDACTEUR EN CHEF :  
PROFESSEUR GILLES AULAGNER  
DOSSIER SCIENTIFIQUE :  
DOCTEUR PHILIPPE LAURENT  
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :  
STEPHAN J.P. LELLOUCH  
*officielsante@wanadoo.fr*  
RÉALISATION : NETCOM MEDICAL  
COORDINATION ÉDITORIALE :  
P.E.C (PRESSE ÉDITION COMMUNICATION)  
14, BD DU COMMANDEUR - 13009 MARSEILLE  
TEL : 04 96 20 06 06 - FAX : 04 96 20 06 09



**Le mot  
du Rédacteur  
en chef**

### Hôpital où vas-tu ?

Ainsi titrait en 1998 le premier numéro d'Officiel Santé.

Sept ans plus tard, la nécessité de proposer, de débattre et d'informer pour espérer remettre l'hôpital sur ses rails, est l'objectif permanent et réaffirmé d'Officiel Santé.

... avec Gilles AULAGNER, Laurent DE VILLEPIN, Stephan LELLOUCH et son équipe ... avec tous les partenaires d'Officiel Santé, nous souhaitons à chacun, petits et grands bonheurs et à tous, le renouveau de l'hôpital public.

Dr François Aubart

**Officiel**  
**santé**

Actualités hospitalières

**S O M M A I R E**

## 5 Editorial

Politique de santé, politique hospitalière : état limite !

## 7 Actualités Pharmaceutiques

12 Le testament d'Edouard Couty  
*directeur des hôpitaux au ministère de la Santé*

15 Evaluation des pratiques professionnelles  
*par le Pr F. Brunelle, conseiller auprès du ministre de la Santé, Philippe Douste-Blazy*

17 Responsabilité civile professionnelle  
*par le Dr G. Alexandre, vice-président d'Alliance UCCSF*

18 Responsabilité civile et pénale des praticiens  
*par le Pr J.Ph Derenne, expert auprès de la cours d'appel de Paris*

20 Le développement de la chirurgie ambulatoire en questions  
*par le Dr JMN Moreau, CHU Saint-Etienne*

22 L'interne qui co-opère  
*par le Dr B. Lenot, CH Saint-Brieuc*

24 Le statut du praticien hospitalier  
*par le Dr N. Skurnik, délégué national de la CMH*

## Dossier scientifique

## Pneumologie

### 29 Editorial du Pr B. Housset

*président  
de la Société  
de Pneumologie  
de Langue  
Française*



29 2005, l'année du souffle  
*par le Pr Bruno Housset, président de la SPLF*

32 Comment suivre les asthmatiques en pratique ?  
*par le Pr Ph. Godard, CHU Montpellier*

33 Recommandations ANAES pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents

39 Lésions pré-cancéreuses bronchiques  
*par le Pr J.M. Vergnon, CHU Saint-Etienne et le Dr M. Taulelle, hôpital les Franciscaines, Nîmes*

45 Traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) par orthèse d'avancée mandibulaire  
*par le Dr B. Fleury, hôpital Saint-Antoine / APHP*

49 Thérapeutiques biologiques ciblées du cancer bronchique non à petites cellules  
*par le Dr M. Pérol, hôpital Croix-Rousse CHU Lyon*

58 Le coût des infections respiratoires en France et en Europe  
*par le Pr A. Vergnenègre, CHU Limoges*

60 Démographie et pneumologues en France  
*par le Pr C. Chouaid, hôpital Saint-Antoine / APHP*

## *politique de santé, politique hospitalière :*

Il semble maintenant malheureusement habituel de constater que les choix politiques concernant l'évolution notre système de santé sont fonction de l'actualité et de son impact médiatique.

Certains événements sont dramatiques tels la canicule de l'été dernier, le cataclysme de l'Asie du Sud ou le crime barbare de Pau. D'autres sont plus « locaux local » comme le vrai faux exil des chirurgiens libéraux en Angleterre ou le jeu de piste de la légionellose à partir des tours réfrigérantes. C'est en fonction de ce quotidien que la politique de santé semble être construite en réaction à l'événementiel, à l'immédiateté, au choc émotionnel ou à l'éphémère.

Même la réforme de l'assurance maladie est bâtie sur l'objectif d'afficher à date choisie le comblement du fameux trou que chaque ministre en partance se targue d'avoir comblé.

Bien évidemment, on ne peut que féliciter un Ministre qui sans attendre, apporte localement solidarité, compassion et partage. Mais au-delà, les divers plans annoncés en réaction à ces événements (plan chirurgie, plan personnes âgées, plan Alzheimer,

plan santé mentale...) sont contraints à la précipitation, au financement en partie virtuel et parfois à des choix partiels et opportunistes.

De son côté, la communauté hospitalière sait faire la preuve de sa solidarité face à l'évènement. C'est d'ailleurs elle, qui dans la permanence et dans sa capacité à agir, intervient dans les drames quotidiens ou exceptionnels. Mais nous savons aussi que pour faire face aux adaptations nécessaires, aux chocs démographiques et à la crise financière, il faut des objectifs sur le moyen et long terme et des engagements financiers durables.

L'hôpital est victime de la méthode du coup à coup. Confier la réforme et la régularisation du système à la concurrence et aux reports de charges en l'accompagnant de quelques soupapes médiatiques, n'est manifestement pas le bon chemin. Les conflits qui se multiplient ne témoignent pas d'intérêts catégoriels mais sont autant de signaux et d'attente d'une autre méthode.

**Dr François Aubart**

# LES PARTENAIRES D'OFFICIEL SANTÉ

## DÉLÉGUÉS RÉGIONAUX DE LA CMH

Alsace	Dr LAEDLEINN-GREILSAMMER	CHU Mulhouse	03 89 64 87 25
Alsace	Pr Gabrielle PAULI	CHU Strasbourg	03 88 11 68 56
Antilles	Dr L. MERAULT	CHU P.-à-Pitre	
Aquitaine	Dr Pierre FIALON	CHU Bordeaux	05 56 79 58 37
Aquitaine	Dr P. SIMON	CHU Bordeaux	05 56 56 35 05
Auvergne	Dr J.P. MABRUT	CHU Clermont-Ferrand	04 73 43 55 19
Auvergne	Pr D. CAILLAUD	CHU Clermont-Ferrand	04 73 75 16 53
Basse-Normandie	Pr F. BUREAU	CHU Caen	02 31 06 65 40
Basse-Normandie	Dr A. DANJOU	CH Bayeux	02 31 51 51 28
Bourgogne	Dr A. LAROME	CHU Dijon	03 80 42 48 48
Bourgogne	Dr PATOURAUX	CH Pougues les Eaux	03 86 60 60 05
Bretagne	Dr LENOT	CH Saint Brieuc	02 96 01 70 55
Bretagne	Pr P. SADO	CH Rennes	02 99 33 39 00
Centre	Dr Th. DUFOUR	CHR Orléans	02 38 51 47 24
Centre	Dr BOULAIN	CHR Orléans	02 38 22 95 57
Champ.-Ardennes	Pr M. GUENOUNOU	CHU Reims	03 56 91 37 24
Champ.-Ardennes	Dr Paul MEEKEL	CH Troyes	03 25 49 49 37
Corse	Dr F. CICHERI	CHI Corte	04 95 47 29 18
Corse	Dr J. AMADEI	CHG Bastia	04 95 55 11 11
Franche-Comté	Dr A. DEPIERRE	CHU Besançon	03 81 66 81 66
Franche-Comté	Dr A. KARA	CH Belfort	03 84 58 15 15
Haute-Normandie	Dr Ch. NAVARRE	CH du Rouvray	02 32 95 11 01
Haute-Normandie	Dr Loïc FAVENNEC	Hôpital Ch. Nicolle	02 32 88 66 39
Ile-de-France	Pr D. VIGNON	CH Foch-Suresnes	01 46 25 28 27
Ile-de-France	Dr J.L. BOURDAIN	CH F. Quesnay	01 34 97 40 68
Langu.-Roussillon	Pr Jean-Pierre BALI	CHU Montpellier	04 67 54 33 44
Langu.-Roussillon	Dr Eric BOGAERT	CHS Thuir	04 68 04 79 01
Langu.-Roussillon	Dr Charles ARICH	CHU Nîmes	04 66 68 33 88
Limousin	Pr B. MELLONI	CHU Limoges	05 55 05 68 81
Limousin	Dr M. HABRIAS	CH Bourgneuf	05 55 54 51 44
Lorraine	Dr H. LAMBERT	CHU Nancy	03 83 85 20 59
Lorraine	Pr P.E. BOLLAERT	CHU Nancy	03 83 85 14 94
Midi-Pyrénées	Dr A. CAUDRILLIER	CH Lannemezan	05 62 99 55 70
Midi-Pyrénées	Pr Ph. COURRIERE	CAC Toulouse	
Nord	Dr H. BARBIEUX	CH Roubaix	03 20 99 31 76
Nord	Pr F. FOURRIER	CHR Lille	03 20 44 64 35
Pays-de-Loire	Dr A. MERCAT	CHU d'Angers	02 41 35 38 15
Pays-de-Loire	Dr F.X. LEBAS	CH Le Mans	02 43 43 25 43
Picardie	Dr F. MARTIN	CH Compiègne	03 44 23 62 71
Picardie	Dr P.Y. LALLEMENT	CH Soissons	03 23 75 74 34
Poitou-Charentes	Dr L. ROUX	CH Saintes	05 46 92 76 56
Poitou-Charentes	Dr A. RAULT	CH Niort	05 49 32 79 79
PACA	Dr R. JULIEN	CHS Marseille	04 91 87 67 34
PACA	Dr M.H. BERTOCCHIO	CH Aix en Provence	04 42 16 16 38
Rhône-Alpes	Pr Gilles AULAGNER	CHU Lyon	04 72 35 73 07
Rhône-Alpes	Dr Dominique TREPO	CHU Lyon	04 72 11 06 22

## COORDINATION MÉDICALE HOSPITALIÈRE

### Président : Dr F. Aubart

CHI Simone Veil (Eaubonne Montmorency)

Tél : 01 34 06 61 21 - Fax : 01 34 06 61 29

e-mail : Francois.Aubart@wanadoo.fr

### Secrétaires :

Dr F. Thuillier : CH de Meaux

Tél : 01 64 35 38 13 - Fax : 01 64 35 37 06

e-mail : f-thuillier@ch-meaux.fr

Dr M. Vaubourdolle - Hôpital St Antoine /APHP

Tél : 01 49 28 22 23 - Fax : 01 49 28 20 77

e-mail : michel.vaubourdolle@sat.aphp.fr

Dr JP Garnier - Hôpital Saint Louis /APHP

### Délégué général :

Dr N. Skurnik - Neuilly sur Marne

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

### Trésorière :

Dr P. Suter - CHG d'Argenteuil

Tél : 01 34 23 27 21

**Fédération nationale des  
syndicats de praticiens biologistes hospitaliers  
et hospitalo-universitaires FNSPBHU**

Président : Pr J.-G. Gobert

Tél : 01 42 16 26 52 - Fax : 01 42 16 26 54

e-mail : jean-gerard.gobert@psl.ap-hop-paris.fr

**Syndicat des pneumologues  
hospitaliers SPH**

Président : Dr P. Laurent

Tél : 05 59 92 47 23 - Fax : 05 59 92 48 50

e-mail : philippe.laurent@ch-pau.fr

**Syndicat de la médecine  
hospitalière SMH**

Président : Dr J.-L. Bourdain

Tél : 01 34 97 40 68 - Fax : 01 34 97 42 91

e-mail : j-l.bourdain@ch-mantes-la-jolie.rss.fr

**Syndicat national des  
praticiens attachés SYNPA**

Président : Dr M. Marchand

Tél : 01 40 03 24 71

e-mail : martine.marchand@rdb.ap-hop-paris.fr

**Syndicat national des médecins des  
hôpitaux et des établissements de soins  
à but non lucratif SYMHOSPRIV**

Président : Dr M. Angebault

Tél : 01 49 08 20 20

**Syndicat national  
de gérontologie clinique SNGC**

Président : Dr J.-M. Vetel

Tél - Fax : 02 43 87 02 88

e-mail : jmvvetel@ch-lemans.fr

**Syndicat national des  
pharmaciens praticiens hospitaliers et  
praticiens hospitaliers universitaires SNPHPU**

Président : Pr G. Aulagner

Tél : 04 72 35 72 45

e-mail : gilles.aulagner@chu-lyon.fr

**Collégiale des médecins légistes hospitaliers  
et hospitalo universitaires CMLHHU**

Président : Dr M. Debout

Tél : 04 77 12 05 23

e-mail : patrick.chariot@htd.ap-hop-paris.fr

**Syndicat des chirurgiens hospitaliers SCH**

Président : Dr T. Dufour

Tél : 02 38 51 47 24 - Fax : 02 38 51 41 41

e-mail : thierry.dufour@chr-orleans.fr

**Syndicat national des chirurgiens  
anciens CU et CES SNCACC**

Président : Dr J.F. Dilhas

Tél : 01 64 92 92 92

e-mail : sncacc@aol.com

**Syndicat des psychiatres de secteurs SPS**

Président : Dr N. Skurnik

Tél : 01 49 44 40 40 - Fax : 01 40 30 40 61

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

**Syndicat des urgences hospitalières SUH**

Président : Dr D. Sebbe

Tél : 02 97 28 40 86

e-mail : domlouam@aol.com

**Syndicat national des médecins  
réanimateurs des hôpitaux publics SNMRHP**

Président : Pr P.-E. Bollaert

Tél : 03 83 85 14 94

e-mail : pe.bollaert@chu-nancy.fr

**Syndicat national des biologistes  
des hôpitaux privés SNBHP**

Président : Dr H.-R. Caillet

Tél : 01 48 71 06 74 - Fax : 01 48 71 27 29

**Association des Médecins Urgentistes  
Hospitaliers de France AMUHF**

Président : Dr P. Pelloux

Tél : 01 49 28 30 70

e-mail : patrick.pelloux@sat.ap-hop-paris.fr

Membre Associé : Dr J.C. Ducreux

Tél : 04 77 44 31 07 - Fax 04 77 44 31 15

Président d'Honneur du

**Syndicat national des médecins  
anesthésistes-réanimateurs  
des hôpitaux CH/CHG SNMARHNU**

## Actualités Pharmaceutiques

### FRANCE OXYGENE :

Une entreprise qui monte, qui monte...



Mr Dutoit Henri, Directeur Général de France Oxygène, répond à nos questions...

#### - Comment est né France Oxygène ?

Après une expérience de plus de 25 ans dans le domaine médical (visite médicale, cadre de ventes dialyseurs) j'ai décidé en 1996 de créer une structure indépendante dans le Nord (bien qu'habitant Nice). C'est à la suite d'une étude sur le terrain que j'ai pris cette décision.

En effet dans le nord de la France qui est l'une des plus importantes régions concernant le nombre d'insuffisants respiratoires, n'existaient en 1996 que deux importantes sociétés de prestation à domicile et deux associations.

Nous avons estimé Mr Baretto et moi-même qu'il y avait de la place pour une petite structure qui pourrait proposer aux prescripteurs une alternative quant à l'approche du métier auprès des malades.

#### - L'approche auprès des prescripteurs était elle délicate ?

Les débuts de l'activité ont été relativement difficiles car les prescripteurs sont très prudents (et on les comprend) et il faut faire preuve de ses capacités à prendre en charge les patients insuffisants respiratoires.

#### - Que s'est il passé à partir de la 2<sup>e</sup> année d'activité ?

A partir de la 2<sup>e</sup> année les choses ont commencé à se décanter et nous avons réussi à trouver notre place pour en arriver aujourd'hui à devenir un des leaders dans cette activité dans la région NORD PICARDIE.

#### - Pourquoi le partenariat avec VIVISOL ?

En Juin 2000 nous avons rejoint le groupe Italien « VIVISOL » qui nous permet aujourd'hui d'avoir des possibilités d'expansion, tant géographique que dans la diversification de nos activités.

### – Pouvez vous nous communiquer quelques chiffres ?

FRANCE OXYGENE en quelques chiffres :

Nombre d'Employés

1996	2000	2003	2004
1	11	23	30

CA en MM d'euros

1996	2000	2003	2004
0,076	1,21	3	3,81

Activité :

- Assistance respiratoire à domicile
- Oxygène (Liquide - Concentrateur)
- Respirateurs
- Percussionnaires
- Traitement de l'apnée du sommeil

Zone d'Activité :

- NORD-PICARDIE

VIVISOL France :

- Paris et Région Parisienne
- Centre de la France
- Sud (PACA + Languedoc)

### ☞ Deux nouveautés sont à souligner pour GLIVEC (imatinib) :

- La mise à disposition d'un nouveau dosage: GLIVEC 400 mg comprimé pelliculé.
- Le changement de la forme galénique de GLIVEC 100 mg : la gélule est remplacée par un comprimé pelliculé.

Les indications de GLIVEC restent inchangées :

Traitement des patients atteints de leucémies myéloïdes chroniques (LMC) chromosome Philadelphie (Bcr-Abl) positive (Ph+) :

- LMC Ph+ nouvellement diagnostiquées lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention ;
- LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.

Chez l'adulte, traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumors)



malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.

Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues. Remboursé à 100 % . Laboratoires Novartis Pharma

☞ Aujourd'hui environ 30 % de la population française souffre de maladies allergiques. Parmi elles figure la rhinite allergique dont la prévalence, loin de se stabiliser, est en constante augmentation. Aussi la rhinite allergique nécessite-t-elle la mise en place d'une vraie stratégie thérapeutique.

Dès 2001, des experts internationaux, spécialistes de l'allergie, se réunissaient sous l'égide de l'OMS pour partager leurs connaissances fondamentales et cliniques sur la rhinite allergique et élaborer ensemble des recommandations de prise en charge, basées sur une analyse approfondie des travaux publiés dans la littérature. Ces recommandations, plus connues sous le nom de consensus ARIA (Allergic Rhinitis and it's Impact on Asthma), ont clairement établi que la rhinite allergique était une maladie associée à une prévalence et à un taux de comorbidité élevés, cette dernière étant représenté en particulier par l'asthme (30 % de patients présentant une rhinite allergique présentent un asthme associé), mais également à une altération de la qualité de vie, sans oublier un coût élevé. C'est pourquoi, aujourd'hui plus que jamais, la rhinite allergique doit être considérée comme étant un vrai problème de santé publique.

En 2001 également, fort des recommandations d'ARIA, qui positionnait clairement les antihistaminiques de seconde génération comme faisant partie intégrante du traitement des patients atteints de rhinite allergique, UCB pharma initiait la première étude clinique menée sur 6 mois dans la rhinite allergique persistante (définie selon ARIA par des symptômes présents plus de 4 semaines consécutives et plus de 4 jours par semaine). L'objectif de cette étude était double : d'une part d'évaluer l'efficacité de XYZALL (DCI = levocétirizine) vis-à-vis de l'ensemble des symptômes et d'autre part son impact sur la qualité de vie des patients durant les 6 mois de suivi. L'intérêt d'une telle étude est évident : mieux appréhender l'efficacité réelle d'un antiH1, en l'occurrence XYZALL, chez un patient chronique sur une durée de 6 mois, en prenant en compte le patient dans sa globalité et non plus uniquement du point de vue des symptômes. De surcroît, il est intéressant de noter qu'il s'agit-là de la plus longue étude clinique réalisée à ce jour dans la rhinite allergique avec un antihistaminique, puisque la plupart des études cliniques menées dans cette pathologie ne dépassent pas aujourd'hui 6 semaines. Les résultats de cette étude ont permis de montrer que XYZALL apportait un bénéfice tout au long des 6 mois de l'étude, tant sur les symptômes caractéristiques de la rhinite allergique que sur la qualité de vie et ce, sans aucun échappement thérapeutique. D'autres résultats, d'ordre pharmaco-économique, sont issus de cette étude. Ces derniers semblent montrer que les coûts générés par la rhinite allergique sont très élevés, et que XYZALL les diminuerait de manière significative. D'autres publications le confirmant sont attendues. Ces résultats innovants pourraient nous permettre d'avoir une nouvelle vision de cette pathologie.

Les résultats de cette étude XPERT, qui viennent d'être publiés, vont permettre aux laboratoires UCB pharma d'obtenir de la part des autorités, une modification importante du libellé d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de leur spécialité XYZALL.

#### ☞ Programme pédagogique ASTHME ACADEMY

Pour l'améliorer la prise en charge de l'asthme à l'adolescence

Parrainé par le ministère de l'Education nationale, « ASTHME ACADEMY » a été conçu sous l'égide de l'Association Asthme et Allergies avec le soutien des laboratoires Merck Sharp et Dohme-Chibret. Ce programme pédagogique a pour but d'encourager l'information sur l'asthme au collège, afin de sensibiliser les élèves et les relais éducatifs, et d'améliorer la qualité de vie des adolescents asthmatiques.

Le collège constitue en effet un lieu privilégié pour une éducation à la santé « transversale » grâce à la complémentarité des intervenants et des enseignements disciplinaires, d'une part, et en raison des enjeux associés à l'adolescence, d'autre part.

L'adolescence représente en effet une période « critique » pour l'asthmatique, car elle coïncide souvent avec une baisse de l'observance, un début de tabagisme, et un besoin d'appartenance au groupe contrarié par l'absentéisme et la dispense de sport généralement associés à la maladie asthmatique. De plus, la prise des médicaments de l'asthme administrés par inhalateurs manque de discrétion en public, ce qui constitue une préoccupation forte à l'adolescence, et compromet le bon suivi du traitement, à l'inverse des médicaments disponibles sous forme de comprimé à prendre par voie orale une seule fois par jour, pratique d'utilisation.

Malgré la disponibilité de traitements efficaces, l'asthme est encore trop souvent insuffisamment contrôlé: Symptômes résiduels; limitation des activités; retentissement sur la qualité de vie; consommation excessive de traitements de la crise. L'information au sein du collège et le dialogue avec le médecin et l'infirmière scolaire peuvent donc jouer un rôle déterminant et favoriser une meilleure prise en charge de la maladie.

C'est pourquoi le Programme ASTHME ACADEMY s'adresse à l'ensemble des relais éducatifs des élèves sur le thème de l'asthme: personnel de santé scolaire; professeurs de biologie (étude de la fonction respiratoire en cours de Sciences de la Vie et de la Terre 5<sup>e</sup>); professeurs d'Education Physique et Sportive, en leur proposant une information adaptée: l'asthme chez l'adolescent, axée autour du thème de l'asthme et du sport, sur lequel subsistent encore de nombreuses interrogations au sein des familles et de la communauté éducative.



☞ Les comprimés et la solution buvable ZIAGEN abacavir® disponibles à l'hôpital depuis 1999, viennent d'obtenir un remboursement par la Sécurité sociale, et sont désormais disponibles en officine.

Ces spécialités sont indiquées, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La démonstration du bénéfice de ZIAGEN est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, en association à la lamivudine et la zidovudine.

ZIAGEN est pris en charge au taux de 100 %.

Ce médicament relève d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Le renouvellement peut être effectué par tout médecin.

Liste I Remboursé à 100 % Agréé aux collectivités Laboratoires GlaxoSmithKline

#### ☞ "Le matériel de perfusion" est un nouveau thème dans la collection

##### "L'Actualité Documentaire" de l'OCP

La collection "L'Actualité Documentaire" réalisée par le Centre de Documentation de l'OCP depuis 1997 s'enrichit d'un nouveau thème: "Le matériel de perfusion", disponible fin janvier.

Avec cette collection, les professionnels de santé disposent, dans un document unique, d'une **information complète** qui facilite le conseil, et la délivrance de produits complexes ou techniques.

Dans les domaines en plein essor de l'hospitalisation à domicile et du maintien à domicile, les pharmaciens représentent l'interface incontournable entre les médecins, les infirmières et les patients. **Il est donc très important de pouvoir proposer un support complet et concret à l'ensemble de ces acteurs de santé.**

L'actualité Documentaire" sur "Le matériel de perfusion" est composé de **10 chapitres**

déclinés sur **plus de 170 pages** avec de **nombreuses illustrations et tableaux.**

**Tous les aspects sont abordés:** des généralités aux descriptions et visuels des nombreux dispositifs, en passant par la codification LPPR.

**Inédit à ce jour,** ce document de synthèse très concret a pour objectif d'**aider le médecin** dans sa prescription, le pharmacien dans la commande du produit adéquat et la bonne délivrance, l'infirmière dans l'explication du fonctionnement, le conseil et l'accompagnement du patient dans le suivi du traitement.

**Un plus** pour ce nouveau dossier de l'actualité Documentaire, **la présentation de cas pratiques avec commentaire et analyse d'ordonnances.**

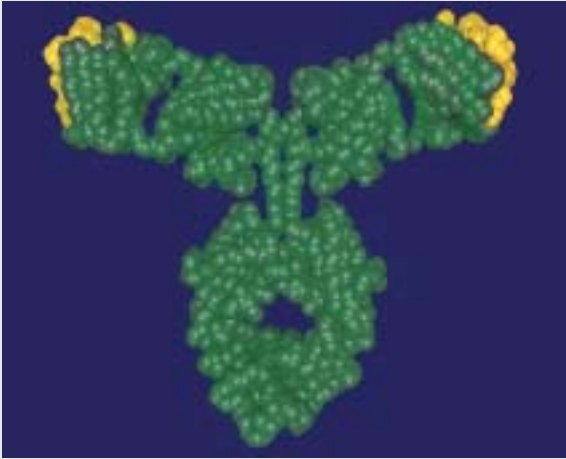
Pour se procurer "L'Actualité Documentaire" sur "Le matériel de perfusion", adresser un chèque de 35,88 € TTC (TVA 19,6 % - 30€ HT) libellé à l'ordre d'OCP Répartition à l'adresse suivante:

OCP Répartition - Centre de documentation - 2 rue Galien, 93587 Saint-Ouen Cedex.

☞ Le 14 Janvier 2005, Avastin est le premier médicament en son genre qui entraîne un bénéfice attesté en termes de survie chez les patients atteints de cancer colo-rectal évolué

Roche a annoncé que la Commission européenne a homologué Avastin (bévacizumab, rhuMAb-VEGF), médicament antiangiogénique novateur, dans le traitement du cancer colo-rectal métastatique non préalablement traité. Roche va introduire Avastin sur le marché

européen au cours des prochaines semaines et s'attend que le médicament soit disponible au début de l'année prochaine pour les médecins et les patients. Avastin est désormais homologué pour le traitement de première intention du cancer colo-rectal métastatique dans le cadre d'une administration combinée avec l'association 5-fluorouracil/acide folinique ou l'association 5-fluorouracil/acide folinique/irinotécan, protocoles chimiothérapiques administrés par voie intraveineuse.



« L'autorisation de mise sur le marché obtenue aujourd'hui constitue une étape décisive pour les médecins et les patients européens engagés dans la lutte contre le cancer, a déclaré William M. Burns, CEO de la division Pharma de Roche. Nous allons maintenant faire en sorte que ce traitement novateur soit disponible dans toute l'Europe le plus rapidement possible. »

« Avastin est le fruit de plusieurs dizaines d'années de recherche sur le processus d'angiogenèse, a déclaré le professeur Eric Van Cutsem, de l'hôpital universitaire Gasthuisberg, Louvain, Belgique. Il s'agit du premier médicament qui inhibe l'apport de sang à la tumeur. Plusieurs études cliniques très bien conçues ont montré que l'association d'Avastin à différents protocoles chimiothérapiques utilisés dans le traitement du cancer colo-rectal entraîne une augmentation significative de l'espérance de vie des patients. »

☞ *L'étude GOAL (Gaining Optimal Asthma control) menée par le laboratoire GlaxoSmithKline dans 44 pays pendant 1 an auprès de 3416 patients a montré pour la 1<sup>ère</sup> fois qu'avec Seretide® (salmétérol/fluticasone) il était possible d'obtenir une disparition complète de tous les symptômes et d'atteindre ainsi un contrôle total pendant au moins 7 semaines sur 8. Seretide® a permis d'atteindre ce contrôle chez plus de patients et avec des doses moindres de corticoïdes inhalés versus corticothérapie inhalée seule.*

Le contrôle de la maladie asthmatique est au cœur des recommandations internationales (GINA 2002) (1) et françaises (2). Pourtant, il reste insuffisant en France et en Europe.

Une enquête téléphonique récente « ICAS » menée dans 7 pays en 2004 (3) montre que 82 % des patients considèrent que leur asthme n'est pas contrôlé. 80 % rapportent des répercussions de leur asthme sur leur vie quotidienne dont près de la moitié le corrèle à des réveils nocturnes ou précoces.

Ces résultats confirment ceux d'autres études comme l'étude AIRE menée en Europe en 1999 (4) et l'étude Er'Asthme en France en 2003 (5).

Dans ce contexte, des questions de fond demeuraient :

- Quels objectifs de contrôle de la maladie asthmatique peut-on se fixer ?

- Peut-on être plus exigeant sur les critères de contrôle ?
- Quelle stratégie thérapeutique peut permettre d'y parvenir ?

- Quelle proportion de patients peuvent atteindre le contrôle de l'asthme ?
- Sur quelle durée évaluer le contrôle ?

Questions auxquelles l'étude GOAL (Gaining Optimal Asthma control) se propose de répondre. Cette étude menée par le laboratoire GlaxoSmithKline dans 44 pays auprès de 3416 patients pendant 1 an constitue la plus vaste étude jamais réalisée sur le contrôle de la maladie asthmatique (6).

L'étude GOAL a défini et étudié 2 niveaux de contrôle de l'asthme basés sur les 7 critères issus des recommandations GINA

Les résultats à la fin de l'étude GOAL (en pourcentages cumulés de patients) montrent que :

- **une majorité des patients atteignent un bon contrôle de leur asthme** : par exemple parmi les patients prenant des corticoïdes inhalés à faible dose avant l'étude, les patients sous Seretide® étaient 75 % à atteindre un « bon contrôle » de l'asthme contre 60 % de ceux sous fluticasone ( $p < 0,001$ )
- **le contrôle total est un objectif atteignable** : chez ces mêmes patients, le contrôle total était atteint par **44 % des patients sous Seretide®**, contre seulement 28 % de ceux sous fluticasone ( $p < 0,001$ )
- Comparativement à la fluticasone seule, Seretide® a permis :
  - à **plus de patients** d'atteindre le contrôle total
  - et avec **une dose moindre de corticoïde inhalé**
- Le bon contrôle est obtenu **plus rapidement** dans le groupe Seretide® que fluticasone ( $p < 0,001$ )



- Le maintien du traitement avec Seretide® a permis chez des patients non encore totalement contrôlés d'atteindre le contrôle total à la fin de l'étude. Ceci confirme l'intérêt de **traiter longtemps** les patients.
- La recherche du contrôle total avec Seretide® a permis une **diminution significative des exacerbations et une amélioration du VEMS** versus fluticasone.

Les résultats de l'étude GOAL suggèrent un nouvel objectif de prise en charge pour les patients asthmatiques : la recherche d'un contrôle total.

Rechercher le contrôle total avec Seretide®, c'est donner la possibilité aux patients asthmatiques de mener une vie quasi-normale.

■ Arik Son L.



## ACTUALITES HOSPITALIERES

# LE TESTAMENT D'ÉDOUARD COUTY

directeur des hôpitaux au ministère de la santé

**Début janvier, alors que son départ était annoncé comme imminent, Officiel santé a rencontré Edouard Couty pour un tour d'horizon de la planète hospitalière aux trois temps du passé, du présent et du futur.**

**Officiel Santé** - Vous arrivez au terme d'un « septennat » passé à la tête de la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins sous l'autorité de plusieurs ministres qui se sont succédés au sein de gouvernements d'alternance. Doit-on déduire de cette permanence dans vos fonctions qu'au cours de ces années les ministres de la santé de gauche comme de droite ont creusé le même sillon ?

**Edouard Couty** - Je vais essayer de vous répondre honnêtement, malgré le devoir de réserve qui s'impose à moi : il y a des points communs entre ces ministres, et il se situent dans la volonté d'organiser une régulation de notre système de soins la plus efficiente possible. Les différences concernent le choix des outils à utiliser pour ce faire, qui ne sont pas forcément les mêmes pour les uns et pour les autres.

**Officiel Santé** - Cependant, pendant cette période,

*l'hôpital paraît avoir subi les événements (tel que l'évolution de la démographie médicale) qui aurait été le fruit d'une volonté que, n'osant pas penser machiavélique, on peut qualifier de confuse...*

**Edouard Couty** - Il faut prendre du recul, raisonner non pas sur les 5 ou 7 dernières années mais plutôt les quinze ans qui sont derrière nous. Au début des années 90, les politiques ont postulé que les hospitaliers étaient prêts à être les acteurs des grands changements nécessaires : gouvernance, évaluation. Mais, durant les années qui ont suivi, il ne s'est pour ainsi dire rien passé : les nouveaux outils n'ont pas été utilisés. En 96, avec la réforme de l'Assurance maladie, l'Etat a repris la main (processus de l'accréditation obligatoire, etc.) : exerçant une tutelle forte, les pouvoirs publics ont estimé en particulier qu'il fallait former moins de professionnels (cf. les infirmières) pour réduire l'offre de soins.

C'était une erreur, puisque parallèlement la demande ne cessait d'augmenter qualitativement et quantitativement sous la pression des exigences accrues et nouvelles de la société vis à vis de la médecine, et des exigences conjointes de reconnaissance des professionnels eu égard à leurs responsabilités et à cette pression qu'ils subissaient. La période entre 1996 et 2004 a ainsi été marquée par ce décalage qu'il a fallu gérer, en absorbant en plus des réformes comme la RTT qui sont venus impacter l'organisation de l'hôpital. D'où un ensemble de difficultés pour le système qui ont suscité comme réponses un effort sur le personnel (en termes de statuts et de budget, l'apport financier ayant été considérable entre 98 et 2003) et une reprise de l'investissement (plan « hôpital 2007 » débuté en 2002). Reste maintenant à trancher la question fondamentale : comment l'hôpital doit-il fonctionner demain ?

**Officiel Santé** - Parmi les contradictions qu'on peut faire ressortir de ce tableau, notons que, dans le fonctionnement quotidien des hôpitaux, la perception de cet effort financier n'est pas évidente...

**Edouard Couty** - Cet effort a été pourtant réel en direction

des personnels (RTT, revalorisation des statuts, etc.) ; pour le reste, cet effort a également existé mais il n'a pas suffi à combler le décalage dont je parlais entre l'offre et les attentes... d'où des reports de charge dont il ne faut pas d'ailleurs exagérer l'importance puisque l'écart entre les dépenses réalisées et celles attendues représente au maximum de l'ordre de 1 à 2 % du budget total des hôpitaux.

**Officiel Santé** - Les préoccupations des praticiens portent aujourd'hui sur plusieurs points. Parlons d'abord de leurs rapports qui ne sont pas toujours simples avec les Directions des soins : comment selon vous les responsabilités médicales d'une part et administratives d'autre part doivent-elles s'articuler ?

**Edouard Couty** - Sans être d'un optimisme béat, il me semble que la confrontation médecins -administratifs ressort d'un faux débat nuisible pour tous. La vraie question est celle de la gouvernance à l'hôpital, question qui n'est pas vraiment tranchée en France. Pour moi, je dirais que cela n'a aucune importance que l'hôpital soit dirigé par un médecin ou un administratif : il faut qu'il soit dirigé par un manager qui

dispose de compétences pointues, acquises quelle que soit sa formation initiale. Après la guerre, l'hôpital a vécu dans une absence de management ; puis, on est passé à l'excès inverse avec le « tout administratif », maintenant, il faut arriver au « management hospitalier » qui signifie une gestion médicalisée puisque l'hôpital n'est ni une entreprise ni une administration, et qui engage des compétences multiples qui ne peuvent pas être assurées par un seul homme mais au travers d'un conseil exécutif. Reste à passer ce cap, que certains ne veulent pas franchir...

**Officiel Santé - Autre préoccupation : la T2A (tarification à l'activité). Les praticiens hospitaliers ont clairement le sentiment que ce système peut favoriser le tri des patients et des compétences. A ce propos, nous avons des signaux d'alerte, comme la prise en charge des personnes âgées qui n'est pas à la hauteur de l'accueil attendu de la part du service public hospitalier. D'autre part, l'implication des hospitaliers à la gestion de la T2A est notablement plus faible qu'annoncée...**

**Edouard Couty** - Il y a effectivement des risques d'effets pervers du type de ceux que vous décrivez induits par la T2A ; mais ces risques ont été identifiés et des réponses techniques ont été apportés (ainsi, pour une pathologie donnée et sous réserve d'une justification médicale, un séjour trop court comme un séjour trop long se trouve bien pénalisé). Mais au-delà des risques conjoncturels, ce sont les risques structurels qui doivent retenir notre attention. Les établissements de court-séjour vont être incités par la T2A à recentrer leur activité sur les prises en charge aiguës : ce n'est pas

en soi une mauvaise chose, mais cela signifie que les pouvoirs publics doivent se préoccuper de renforcer les soins de suite (15 000 lits vont être créés), les longs séjours, l'hospitalisation à domicile, les réseaux Ville-Hôpital.

**Officiel Santé - Il faut tout de même s'arrêter sur le fait qu'aujourd'hui on peut citer des exemples de sélection à l'admission dans des services de réanimation, de cardiologie, etc.**

**Edouard Couty** - Sans doute, mais justement ces services ne sont pas encore passés à la T2A ! En fait, je veux bien admettre aussi que la T2A ne fonctionne pas toujours au mieux, mais nous n'en sommes qu'à ses débuts : 10 % de l'activité hospitalière sont passés sous le régime de la T2A en 2004, mais nous atteindrons le seuil de 20 à 30 % en 2005, plus 100 % de l'activité des cliniques privées à partir du 1er mars. Cette année 2005 sera vraiment l'année charnière pour la mise en place de la T2A, des ajustements seront nécessaires, il faudra être pragmatique au vu des remontées des formations, et ce sera le travail des comités de suivi et d'évaluation auxquels sont associés les praticiens.

**Dernière préoccupation concrète : la directive européenne sur le temps de travail, en particulier concernant le travail de nuit : pouvez-vous dire où en sommes-nous des questions en suspens aujourd'hui ?**

**Edouard Couty** - Je tiens à rappeler qu'il s'agit d'une procédure de révision systématique prévue tous les dix ans pour cette directive comme pour les autres. Pour notre part, nous avons

informé la Commission que nous en restions aux termes du protocole négocié avec les syndicats (système continu de « roulement » pour certains services - système de gardes et d'astreintes classique pour les autres). Et, à ma connaissance, la commission n'a arrêté aucune révision... cela dit, je ne peux pas préjuger de ce qu'il sera dans deux ans.

**Officiel Santé - Aujourd'hui, on a l'impression que tous les activités hospitalières courent après un plan de sauvetage. C'est « plan, plan et rataplan » mais pas l'ombre d'un projet fédérateur, comme si l'institution restait en quête de « sens » comme il est à la mode de le dire : quel message voulez-vous faire entendre à ce sujet ?**

**Edouard Couty** - A mon avis, plutôt que la question du sens qui ne devrait pas se poser à l'hôpital puisque c'est bien un lieu où tous les professionnels connaissent le sens de leur action, se pose le problème de la visibilité, de l'avenir. L'hôpital vit une fois encore une mutation profonde commencée au début des années 90 et qui n'est pas achevée. Les professionnels de cette génération (85 - 2010) ont à conduire cette évolution. Autour et dans l'hôpital tout a changé

la relation avec les malades et leur entourage, la judiciarisation et ses conséquences sur les comportements professionnels, l'élévation constante des niveaux de compétence des professions paramédicales et médicales, l'émergence de nouveaux métiers de santé, mais aussi l'environnement technologique, l'hyper-spécialisation des disciplines et des praticiens, le coût financier à payer pour les innovations thérapeutiques. Tout cela a induit une désacralisation de la médecine qui n'est pas sans conséquence... en un mot, l'institution hospitalière telle qu'elle a été conçue après guerre n'est plus adaptée à la réalité d'aujourd'hui. Le problème, c'est qu'une structure, c'est solide, ça ressemble parfois à du béton armé, et c'est donc difficile à réformer ! Pourtant, l'hôpital a un atout considérable : la société a besoin de lui. Les arrières étant donc assurés, on peut, on doit se permettre de faire de la prospective et d'innover. Ce qui me frappe, c'est que le dynamisme dont fait preuve le monde hospitalier s'agissant du soin se transforme en friolité dès qu'il est question de changer les organisations. Si les capacités créatives étaient mieux partagées, l'hôpital serait sauvé !

Propos recueillis  
par F.A.

## DERNIERE MINUTE...

Ce 12 janvier, le départ d'Edouard Couty vient d'être officialisé : il est nommé conseiller maître à la Cour des comptes sur proposition du premier ministre.

Le nom de son successeur à la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) n'est pas encore connu.

Edouard Couty, âgé de 58 ans, avait été nommé à la tête de la Direction des hôpitaux (DH) le 25 mars 1998 par Martine Aubry. Rappelons que la DH est devenue la DHOS en juillet 2000.

Auparavant, Edouard Couty avait occupé un poste au cabinet de Claude Evin, et dirigé l'hôpital Saint-Louis (Paris, AP-HP) puis le CHU de Strasbourg.

Fédération Nationale  
des Associations  
d'(Ex) Patients Psy  
FNAP-Psy



Drame de l'hôpital psychiatrique de pau

Communiqué commun FNAP-Psy, Unafam,  
et Conférence des présidents des CME des CHS

Nous sommes tous très émus devant le drame qui touche la communauté hospitalière de Pau et assurons les proches des victimes et tous les soignants de notre profonde solidarité.

En ce qui concerne le moratoire sur la fermeture des lits, nous répondons oui s'il s'agit d'une étape pour déployer rapidement une véritable politique de secteur dans la communauté et ne pas, faute de moyens, abandonner les patients sans soins et sans accompagnement dans la cité ; par contre notre réponse est non si c'est une solution sécuritaire qui ne manquerait pas de nous ramener à des pratiques asilaires.

Personne ne peut nier que dans certains hôpitaux (voire dans certains départements), il existe une réelle tension sur l'occupation des lits au point que certains prescripteurs en arrivent parfois à détourner les modalités d'hospitalisation sous contrainte pour être sûrs que leur malade pourra bien bénéficier des soins hospitaliers dont il a besoin.

Mais cette tension sur l'occupation des lits est aussi le symptôme de failles profondes dans le dispositif global de la chaîne de prise en charge ; car la vocation d'un malade n'est pas de rester à l'hôpital mais de reprendre dès que possible et à la mesure de son autonomie, sa place dans la communauté, son droit de cité dans sa famille ou dans des lieux d'hébergement adaptés ; et là, les structures d'aval en hébergement et accompagnement des secteurs sanitaire, social et médico-social font souvent cruellement défaut et embolisent le dispositif hospitalier.

De même en amont de l'hospitalisation, pour la prévenir cette fois, ce sont les difficultés, faute de moyens en personnels, pour organiser des prises en charge ambulatoires adaptées en soins et accompagnement, notamment à domicile car le patient n'est pas toujours à même de solliciter les soins et il faut que les soignants puissent alors aller vers lui et ses proches.

Enfin l'hospitalisation qui reste nécessaire dans certaines situations cliniques, devrait être un temps de soins intensifs de haute technicité avec du personnel très qualifié et en nombre suffisant, ce qui est loin d'être assuré partout avec cette qualité, ni dans la sérénité et la dignité nécessaires. Rappelons qu'au niveau des locaux, une personne sur deux hospitalisée en psychiatrie est aujourd'hui accueillie en chambre commune (alors que pour une population d'âge comparable accueillie en établissement pour personnes handicapées, 72 % peuvent bénéficier d'une chambre individuelle, le plus souvent avec salle de bains ou cabinet de toilette).

Enfin en attendant impatiemment un plan de santé mentale qui prenne véritablement la mesure de ces enjeux, nous demandons naturellement à être étroitement associés à son élaboration.

Le Président de la Fédération Nationale  
des Associations de Patients et (Ex)Patients  
en psychiatrie (FNAP-psy).

*Christophe FRELSTÈRE*  
Christophe FRELSTÈRE

Le Président de l'Union Nationale des Centres  
et des Axes de Soins Intégrés à Pau et AAS.

*Yves GARRERA*  
Yves GARRERA

Le Président de la Conférence des Présidents  
des Centres Médicaux d'Établissement  
des Centres Hospitaliers Spécialisés

*Yves MAJANI*  
Yves MAJANI

DRAME DE  
L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE PAU

## COMMUNIQUÉ DU SYNDICAT DES PSYCHIATRES DE SECTEUR

(S.P.S.)

Le drame que vient de vivre la profession tout entière à Pau n'est pas, au stade actuel de l'enquête, interprétable réellement comme étant la conséquence d'une insuffisance de moyens ou de personnels dans cet hôpital.

Les faits sont suffisamment dramatiques par eux-mêmes et suffisamment interpellants pour toute la psychiatrie publique pour ne pas tirer de conclusions hâtives quant à un rapport de cause à effet avec telle ou telle situation de crise.

Par contre, il est certain que cela révèle au grand public et par-delà, au pouvoir politique et aux médias, la grande détresse de la psychiatrie publique aujourd'hui.

La crise aiguë, dont les recrutements des infirmiers, l'effondrement démographique du corps des psychiatres hospitaliers avec fuite vers le privé, l'austérité budgétaire accrue dans la plupart de nos services et secteurs, ne peut que rendre encore plus urgent la nécessité de prendre des mesures exceptionnelles et réclamer une prise en compte immédiate de ces divers points par les pouvoirs publics.

Par ailleurs, il faut signaler que l'accentuation de mesure de type sécuritaire n'aiderait en rien à résoudre ces problèmes hors recrutements des personnels en plus.

Notre ministre, Monsieur DOUSTE-BLAZY vient d'annoncer un certain nombre de mesures, en particulier, un moratoire sur les fermetures des lits, un déblocage immédiat de

200 millions d'euros et un plan « Santé Mentale ».

1. En ce qui concerne le moratoire sur la fermeture de lits, il s'agit d'un pas dans la bonne direction, tant les fermetures excessives de lits sans le contre-poids ou l'étalement par des ouvertures d'alternatives sectorielles étaient devenues un problème. Tout le monde sait que nous manquons de lits de façon aiguë. Il s'agit donc d'une mesure positive, mais attention il ne peut s'agir d'un but en tant que tel car notre profession ne peut rester figée sur des positions conservatoires et arrêter tout développement sectoriel. L'évolution de la psychiatrie publique et le développement du secteur doit se poursuivre et peut permettre la fermeture de lits complémentaires mais uniquement lorsque des lits ou places en aval ou en amont l'auront permis

2. Concernant l'attribution de 200 million d'euros, là aussi, il s'agit d'un point dans la bonne direction mais nous demandons à voir quel ciblage, quel calendrier, est-ce sur le court terme, le long terme ?

3. L'annonce d'un plan Santé Mentale recueille notre agrément mais avec 3 conditions fondamentales :

a) comme nous ne savons rien de ce plan Santé Mentale, il est indispensable qu'il y ait une concertation préalable avec les syndicats et l'ensemble de la profession

b) il faut absolument finaliser l'existence d'un budget spécifique à la psychiatrie

c) il doit y avoir un budget spécifique avec des moyens urgents engagés pour la psychiatrie publique.

Dans ces conditions, tout en nous félicitant pour les premières avancées que nous venons de constater, le SPS maintient sa journée d'action et de grève pour le 20 janvier prochain, mot d'ordre lancé par l'IDEPP et plusieurs syndicats non médicaux de personnels. Cette journée permettra de maintenir la mobilisation, de continuer la pression afin de poursuivre les négociations dans de bonnes conditions et d'essayer d'ouvrir une bonne fois pour toutes le dossier statutaire pour les psychiatres hospitaliers, en particulier pour l'obtention de la prime multisites et d'une prise en compte de la dangerosité de notre profession. ■



## EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Pr Francis Brunelle \* :

***... l'évaluation collective d'un service vaut évaluation individuelle de ses praticiens qui ne sera donc nécessaire que par défaut...!***

\* le professeur Francis Brunelle est conseiller auprès du ministre des solidarités et de la santé, Philippe Douste-Blazy

**Officiel Santé - En installant la Haute Autorité en Santé, le Ministre a indiqué que le développement de la qualité « passe par le développement de l'évaluation qu'il s'agisse des procédures de certification des établissements, de l'accréditation des équipes médicales ou de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) ».**

**Il a ajouté « dans ces domaines, la Haute Autorité aura aussi une contribution majeure à**

**apporter notamment à la définition des procédures ».**

**Or, justement, les praticiens hospitaliers peinent à s'y retrouver en terme de définition des procédures. Chacun connaît maintenant l'accréditation des établissements par l'ANAES mais la loi du 13 août sur la réforme de l'assurance maladie parle elle d'accréditation des équipes médicales et le ministre évoque la certification des établissements.**

**Comment s'y retrouver? Quels sont les enjeux?**

**Francis Brunelle** - Effectivement, les enjeux sont de taille puisqu'il s'agit d'améliorer la qualité mais aussi par une spirale vertueuse, d'améliorer le niveau de connaissance et d'efficacité du système. Pas nécessairement en faisant des économies mais de sorte à ce que l'argent public soit correctement utilisé. Une des difficultés portait sur le fait que la

formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles ont des supports législatifs différents (loi de santé publique d'un côté, loi d'assurance maladie de l'autre). L'objectif est de créer un trait d'union entre les deux.

Arrêtons-nous un instant sur la formation. Pour la formation initiale, l'objectif pédagogique est extérieur à la personne enseignée. Pour la formation continue, il en est différemment. Le médecin a une situation professionnelle déjà existante. L'objectif pédagogique est interne à la personne enseignée.

Le 1<sup>er</sup> impératif est donc une phase de diagnostic pour définir les objectifs pédagogiques. L'outil est l'évaluation des pratiques professionnelles. Il est directement lié à l'évaluation des besoins en formation continue. C'est la raison pour laquelle la spirale vertueuse que j'évoquais doit relier EPP et FMC. Ce sont deux modalités d'une même obligation. Le guichet d'entrée, c'est l'EPP; c'est la phase « diagnostique » qui doit être validée par un barème. L'autre moitié, c'est la phase « thérapeutique », c'est la phase de FMC. Les offres multiples et « à la carte » présentées aux praticiens leur permettront alors d'améliorer leurs connaissances. En quelque sorte, on peut résumer les choses en disant que l'évaluation des pratiques professionnelles en tant que phase diagnostique vaut pour la formation médicale continue; à l'inverse, la FMC comme phase d'amélioration des connaissances ne vaut pas l'évaluation des pratiques professionnelles.

**Officiel Santé - Comment tout cela va-t-il se mettre en place dans les décrets en préparation ?**

**Francis Brunelle** -Il y a actuellement en préparation un décret sur l'évaluation des pratiques

professionnelles, un autre sur « l'outil fonctionnel » régional à intervenir pour la FMC (avec une implication des URML, et des futurs conseils régionaux de l'ordre des médecins). Il y a aussi un décret portant sur l'accréditation des professionnels exerçant les métiers à risques élevés.

**Officiel Santé - C'est la raison pour laquelle il y a dans les esprits confusion entre accréditation des établissements et accréditation des équipes médicales.**

**Francis Brunelle** -Je crois qu'il est important de ne pas confondre les procédures et les hommes dans la démarche qualité. Les procédures doivent faire l'objet de certification et analysent l'ensemble de la chaîne puisque l'on sait que la qualité globale du système est

égale à celle de son maillon le plus faible. Les procédures de certification concernent les établissements à l'intérieur desquels s'organisent des protocoles, les procédures d'hygiène, de suivi des infections nosocomiales, de la gestion du dossier etc... A l'intérieur de l'établissement, les professionnels et notamment les médecins disposent de connaissances, de savoirs, et de savoirs – faire, donc de compétences. Nous pensons que c'est à la CME que doit revenir la responsabilité ou la mission d'organiser l'évaluation des pratiques professionnelles tant au point de vue collectif qu'individuel; la CME pourra faire si elle le souhaite appel à des organismes qualifiés et validés notamment par la Haute Autorité en Santé. Celle-ci se comporte, à l'instar, du Conseil Supérieur de l'audiovisuel

comme le garant de la qualité générale du système.

**Officiel Santé - Peut-on être un peu plus clair et préciser ce qui revient à l'évaluation des pratiques professionnelles collective et de façon individuelle pour les hospitaliers ?**

**Francis Brunelle** -Dans un service suffisamment vaste, bien structuré et bien organisé, l'évaluation des pratiques professionnelles peut être structurée, elle est alors naturellement collective. Mais, si des difficultés organisationnelles ou relationnelles rendent difficile ou impossible l'évaluation collective, l'évaluation individuelle est alors rendue nécessaire. Mais, l'essentiel c'est que l'évaluation collective des pratiques professionnelles vaut évaluation individuelle. L'évaluation individuelle n'est à mettre en œuvre que par défaut. ■

## LES PHARMACIENS EXCLUS DE L'EPP !

Une fois de plus les pharmaciens hospitaliers sont exclus d'un dispositif concernant les médecins hospitaliers. A une époque où l'on recommande la transversalité et une prise en charge organisée autour du patient, le gouvernement réactive un ancien clivage.

En effet l'article L. 4133-1-1 du code de la santé publique introduit par l'article 14 de la loi n° 2004-810 du 13 août relative à la réforme de l'assurance maladie énonce : « L'évaluation individuelle des pratiques professionnelles constitue une obligation pour les médecins exerçant à titre libéral, les médecins salariés non hospitaliers ainsi que pour les médecins mentionnés à l'article L. 6155-1 et les médecins exerçant dans les établissements de santé privés ».

L'article L. 6155-1, créé en son temps pour régler le problème de la formation continue hospitalière, prescrivait pourtant : « Les médecins, biologistes, odontologistes et les pharmaciens exerçant leurs fonctions dans les établissements publics de santé, ainsi que ceux exerçant leurs fonctions dans les établissements de santé privés participant au service public hospitalier, sont soumis à une obligation de formation continue... » assurant ainsi une cohérence du dispositif.

De part la rédaction exclusive du texte, l'EPP est réservée aux seuls médecins, y compris à l'hôpital où le problème de la FMCH avait pourtant été correctement réglé. Nous déplorons que cette obligation d'évaluation ne soit pas exigible pour l'ensemble des acteurs de la chaîne de soins. Il est vrai qu'elle semble exclusivement destinée à permettre une diminution des primes d'assurance des spécialités médicales à risque médico-légal élevé comme le stipule le nouvel article L. 4135-1 du code de la santé publique introduit par l'article 16 de la loi précitée. Cela permettra aux médecins des équipes médicales engagés dans une procédure d'accréditation des pratiques professionnelles de voir une partie de leur prime d'assurance prise en charge par l'assurance maladie.

L'exclusion des pharmaciens et autres professionnels de santé, a cependant toutes les chances de mettre en péril cette accréditation d'équipe puisque seuls certains de ses membres sont évalués. De quoi ruiner les espoirs de voir diminuer les primes d'assurance des médecins pratiquant des spécialités dites à risques, ainsi que celles des établissements dans lesquels ils exercent... au détriment de l'évaluation espérée.

G.A.



## Responsabilité Civile Professionnelle

# deux Lois à risques pour les praticiens

par le Dr Gérard Alexandre,  
vice-président du syndicat Alliance-UCCSF,  
chirurgien-consultant, CHU Simone Veil Eaubonne-Montmorency

### Vue à travers le prisme de la chirurgie, les implications des récentes lois Kouchner et About sont suffisamment pénalisantes et stressantes pour provoquer une désaffection de la carrière.

#### A/ la loi Kouchner du 4 mai 2002

##### 1. Concernant la responsabilité civile professionnelle (RCP), elle comporte, trois points déterminants :

- **L'obligation de s'assurer**  
Pour tous professionnels, établissements, services, organismes, producteurs, exploitants, fournisseurs de produits de santé sous peine de pénalités ou pour les personnes morales sous peine de poursuites pénales
- **L'obligation d'assurer**  
Toute personne obligée de s'assurer, récusée plus de deux fois, saisit le BCT (Bureau Central de Tarification) qui fixera la prime. Cependant l'assureur peut, selon des conditions fixées par décret du Conseil d'Etat, déterminer une franchise et ne fixer un montant des primes que pour 6 mois. En cas de refus persistants il existe des possibilités de retrait d'agrément ou de sanctions.
- **Les infections nosocomiales**  
*Le praticien ne peut être mis en cause qu'en cas de faute (information, diagnostic, traitement, stérilisation, asepsie) La*

*règle édictée par la cour de cassation de l'obligation de sécurité de résultat s'applique alors aux seuls établissements de santé publics ou privés sauf cause étrangère (irrésistible, imprévisible). C'est cette clause qui entre autres aurait amené la désertion des compagnies d'assurance.*

Cette question des infections nosocomiales pose de réels problèmes. L'Institut de Veille Sanitaire, sur 1533 établissements, en chiffre la fréquence en 2001 à 7 %. Il est pratiquement impossible de prouver la responsabilité d'une cause étrangère puisque même les germes des visiteurs, de la famille, du malade sont reprochés, et ceci quelque soit l'endroit où le malade a contracté son infection (chambre, service de réanimation, salle de réunions, salles d'opération).

Cette sévérité s'explique par le fait que le législateur considère que c'est le seul moyen d'indemniser le patient.

Pourtant la responsabilité de ce dernier est incontestable. Dans son enquête, l'Institut de Veille Sanitaire a montré qu'en cas de pose de prothèses totales de hanches chez un malade sain ASA 1, le risque d'infection est de 0,5 à 0,6 %. A ASA 3 sur 5

degrés le risque est de 17 % soit une augmentation de 40 %.

##### 2. Les points positifs

###### Pour la victime d'un accident thérapeutique

- Une indemnisation rapide et totale: provision avant 4 mois et solde 2 mois après consolidation
- Un statut de co-décideur et de participant
- Une substitution si besoin de l'ONIAM à l'assureur
- Un montant des indemnités allouées non révisable

###### Pour le praticien mis en cause

Il est déchargé de responsabilité en cas d'aléa thérapeutique ou d'infection nosocomiale avec IPP (Incapacité Permanente Partielle) supérieure à 25 % (3 % des cas) ou de décès.

###### Pour la société

- Le délai de prescription est harmonisé entre public et privé ramené à 10 ans (avant: 4 ans pour les établissements et 30 ans pour les praticiens). Toutefois les recours se font devant des juridictions différentes (Tribunal administratif, Tribunal d'instance).
- La déclaration des accidents est obligatoire (mais inefficace car non appliquée).
- Des commissions d'indemnisation et de conciliation présidées par un magistrat sont créées
- Une liste d'experts nationaux qualifiés appliquant de façon homogène les mêmes règles d'expertise est établie.

- Un observatoire national de la sinistralité sans le contrôle de l'ANAES est créé.

##### 3. Les points négatifs

- La facilité, source d'inflation, donnée au patient par la gratuité du recours d'attaquer sans avoir les bases permettant de juger la réalité

En 2003 42 % des médecins à risques avaient un sinistre en cours de réclamation. En 2002 cette même catégorie avait en moyenne un recours tous les deux ans. Il y a trois ans c'était un tous les trois ans, il y a 10 ans un tous les 10 ans et, il y a 20 ans, un par carrière de 35 ans.

- Pour l'assureur, le coût des sinistres :  
Un gynéco-obstétricien paye 15 000 € de prime, il coûte 25 000 € en moyenne à l'assurance. Chaque ouverture de dossier coûte 600€ en moyenne et chaque recours 50 000 €.

- Pour le chirurgien : le coût de la prime avec les lettres clefs très en dessous du coût de la vie et des charges en augmentation :

15 000 € représentent 12 colectomies, 352 consultations spécialisées, 50 fractures du col du fémur

#### B/ la loi du 30 décembre 2002 dite loi About

Faite à la demande et au profit des assureurs, elle contient diverses dispositions :

#### - Sur les infections nosocomiales

Si l'IPP est inférieure ou égale à 25 % ce sont les assureurs des établissements, sauf cause extérieure prouvée ou faute médicale, qui indemnisent.

Si l'IPP est supérieure à 25 % ou si le malade décède c'est l'ONIAM qui couvre sauf « faute établie ».

De plus, les commissions informeront les ARH des infections nosocomiales d'un établissement, d'où une mauvaise publicité.

#### - Sur les actes médicaux hors contrat

Quand ils sont réalisés dans des circonstances exceptionnelles ils sont à la charge de l'ONIAM.

#### - Sur la dissociation de temps de couverture du risque avec celui du recours du patient

Auparavant, c'était l'assureur qui garantissait le praticien au moment du fait générateur du sinistre qui couvrait le risque, quelque soit la date de la réclamation.

Avec la loi About, c'est l'assureur qui garantit le praticien au moment de la réclamation qui couvre le sinistre, à condition que le contrat en cours couvre l'activité cause du recours. On passe donc du régime « fait générateur » au régime « base de réclamation ».

Ce régime n'a d'intérêt que pour l'assureur. Il lui permet de calculer la prime au mieux, de boucler les comptes facilement, de ne pas craindre une dérive de la jurisprudence.

Pour le praticien il évite d'avoir à rechercher une compagnie qui a peut-être disparu. Mais, en cas de changement d'activité, le danger est grand pour lui de ne pas être couvert par son assurance.

#### - Sur la reprise du passé inconnu

Le passé connu, c'est-à-dire les sinistres dont le fait générateur était connu à la date de souscription par l'assuré, n'est pas garanti. L'intérêt de l'Assureur qui gère le dossier au

moment de la réclamation est d'apporter la preuve que le sinistre était connu de son assuré (dossier médical, réintervention, complications). L'assuré devra se justifier et pouvoir apporter la preuve de sa méconnaissance. De plus, la tentation sera grande pour l'assureur de résilier le contrat dès qu'un risque de recours a été identifié.

#### - Sur la création de la « garantie subséquente »

Après la fin d'un contrat, si la première réclamation concernant un fait survenu durant la période de validité du dit contrat et couvert par lui survient dans les 5 ans suivant la fin du contrat, ou dans les 10 ans suivant la retraite ou le décès de l'assuré, c'est le dernier assureur qui couvre, quitte pour lui à se tourner vers son prédécesseur.

Cette disposition est très discutable. Elle favorise les assureurs qui ont quitté le marché en ayant empoché des primes et pénalise ceux qui sont restés et doivent gérer le passé inconnu.

Elle laisse un trou de garantie possible puisqu'une réclamation peut être faite 10 ans après la date de consolidation d'autant que celle-ci peut être tardive ou ne jamais exister. L'éternité remplaçant la garantie trentenaire d'antan. En principe, c'est l'ONIAM qui prend en charge le sinistre, sans recours possible contre le praticien en cas d'expiration du délai de garantie mais qu'en est-il en cas de non-garantie ?

En définitive, cette loi n'a que des inconvénients pour le praticien :

- Danger de non couverture en cas de changement d'activité ou d'assureur

- Danger en cas de procédure judiciaire et non d'accord amiable

*Tout d'abord parce qu'il y a ambiguïté sur l'action récursoire qui n'est possible qu'en cas de faute établie mais qu'en est-il en cas de présomption de faute ?*

- Danger du fait des « trous de garantie » qui sont patents

- Danger lié aux plafonds de garantie

*Les assureurs offrent une indemnisation dans la limite des plafonds de garantie des contrats mais le juge n'est pas lié par celui-ci et cherche à réparer l'intégralité du préjudice. La différence est réglée par l'ONIAM mais celui-ci peut, en cas de faute, se retourner contre l'assuré qui n'a plus d'assurance.*

- Danger lié aux exclusions de garantie

*Les contrats définissent ce qu'est l'activité couverte. Le questionnaire du GTAM est très inquisiteur en ce qui concerne le contenu de l'activité. Les contrats excluent les risques connus qui sont pris en charge par l'ONIAM. Ce dernier peut cependant avoir une action récursoire.*

*Certes le professionnel est couvert pour son activité précisée au contrat ou pour une activité hors champ mais exceptionnelle couverte cette fois par l'ONIAM. Mais, il existe une troisième catégorie non assurée : l'activité hors champ non liée à une situation exceptionnelle. Le dommage est alors à la charge de l'assuré.*

Le code des assurances prévoit que l'assureur peut améliorer pour une surprime la couverture de l'assuré au-delà des 5 ou 10 ans prévus. Si l'ONIAM se substituait toujours ensuite à l'assureur sans recours contre le praticien, cette disposition serait inutile. *C'est donc qu'il y a encore quelque chose à garantir ?*

Ces réflexions montrent clairement à quel point, pour les professions chirurgicales le problème de la Responsabilité Professionnelle est non seulement insupportable financièrement mais plus encore source de menaces qui augmentent le stress d'un métier déjà lourd de risques et de responsabilités. D'où une désaffection évidente pour les carrières. ■



**Chef du service de pneumologie et réanimation à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le Pr Jean-Philippe Derenne est également expert auprès de la Cour d'Appel de Paris. C'est sous cette double casquette qu'il nous a livré son avis autorisé sur le sujet brûlant de la judiciarisation de la médecine.**

**Officiel Santé - Confirmez-vous le diagnostic d'une course à la judiciarisation de la médecine aujourd'hui dans notre pays ?**

**Jean-Philippe Derenne** - Oui, sans aucun doute : on assiste à une augmentation considérable et constante du nombre de procès en la matière, au pénal comme au civil. A force d'affirmer le droit à la santé et non le droit aux soins, on a fait croire que tout était possible. De ce fait, la médecine est en train de passer d'une obligation de moyens à une obligation de résultats. Le dernier exemple en date concerne les infections nosocomiales qui amène à toutes les considérer comme des infections iatrogènes. Or, si une infection nosocomiale peut être iatrogène, elle peut aussi être due à la nature de sa maladie, voire au patient

## RESPONSABILITÉ CIVILE ET PENALE DES PRATICIENS

Pr Derenne :

### *... créons un système simple pour stopper le harcèlement judiciaire qui s'abat aujourd'hui sur la médecine...!*

lui-même ou à son entourage. Par exemple, en réanimation, le nombre d'infections nosocomiales est proportionnel à la durée de la ventilation assistée. Le seul moyen d'être sûr de ne pas en avoir est donc de ne plus ventiler les malades ! Autrement dit, la seule façon de ne pas avoir de complication est de refuser d'admettre les patients et donc de laisser mourir ceux là mêmes que cette thérapeutique peut sauver ! On voit l'absurdité d'une attitude déraisonnable. On pourrait de même considérer que toutes les fois qu'un malade meurt, il y a faute. Chaque année, dans mon service de pneumologie, nous enregistrons le décès de 100 à 200 de nos patients : si l'on pousse la logique qui est aujourd'hui à l'œuvre, je dois m'attendre à autant de procès !

**Officiel Santé - Mais certaines analyses incitent aussi à penser que cette juridiciarisation va de pair avec le rééquilibrage de la relation médecin-malade ; autrement dit, qu'elle reflète la remise en cause d'une certaine forme de « pouvoir médical », autrefois toute puissante...**

**J.-P. D** - Pour moi, ceux qui tiennent de tels propos sont des ânes ! On marche à l'envers : jamais la médecine n'a été aussi performante, et on veut la détruire ! Il n'y a pas d'un côté les bons et de l'autre les méchants, nous sommes tous alliés contre la maladie : le malade ne peut pas devenir l'ennemi du médecin, car alors,

il n'y a aura tout simplement plus de médecins ! C'est d'ailleurs ce qui est en train de se produire dans certaines disciplines à risques, comme la chirurgie, l'anesthésie et la réanimation, dont les jeunes internes se détournent aujourd'hui par crainte d'être la cible d'un harcèlement judiciaire permanent. Une chose est certaine : quand il n'y aura plus de chirurgiens, il n'y aura plus de problèmes ! Dans l'Etat de New York, il y a eu une loi qui autorisait les parents à se retourner contre l'obstétricien qui avait accouché leur enfant si celui-ci faisait une crise d'épilepsie avant l'âge de 20 ans. Résultat : l'année suivante, il n'y avait plus d'accoucheurs à New-York !

Je ne défend pas le corporatisme médical : en tant qu'expert auprès des tribunaux, il m'est déjà arrivé de contribuer à faire condamner des médecins manifestement fautifs. La médecine ne saurait échapper au droit commun. Je crois que nous ne devons pas cesser d'agir pour l'amélioration de la qualité de la médecine et de son administration, mais en règle générale les questions liées au risque thérapeutique doivent se débattre au sein de la société et non pas devant les tribunaux.

**O. S. - Comment analysez-vous l'évolution des lois et des réglementations en la matière, en France ?**

**J.-P. D** - Je pense que la dérive a commencé avec la loi Huriet-Sérusclat qui date de la fin des

années quatre-vingt et porte sur l'expérimentation humaine : on est entré dans une législation d'exception, contradictoire avec le droit commun. Alors que le principe de « non assistance à personne en danger » et la définition de bonnes pratiques auraient suffi pour délimiter un cadre adapté à la protection des personnes, sans tomber dans un droit de la suspicion étranger à toutes nos traditions. De même, la « loi Kouchner » sur le « droit des malades » est inadaptée et ne répond pas à l'intérêt général puisqu'elle entraîne à suspecter une faute derrière tout échec thérapeutique pour obtenir réparation. De façon générale, d'ailleurs, et c'est un signe qui ne trompe pas, ces lois sont loin de faire l'unanimité chez les magistrats.

Nous sommes en face d'une dérive « victimaire » qui incite à chercher des « responsables » face à tout ce qui peut arriver d'inattendu ou de non maîtrisé. Le système s'auto-alimente et, du coup, il n'est pas exagéré de dire que les nouvelles réglementations qui se multiplient sont conçues avant tout pour servir de « parapluie » aux autorités qui les édictent. Au XIV<sup>e</sup> siècle, la grande peste noire a fauché près de 40 % de la population française, mais en épargnant relativement les juifs que leurs rites religieux incitaient à se laver plus souvent les mains. Alors, on a brûlé ces juifs sur des bûchers, parce qu'ils étaient forcément coupables ! Quand on regarde ce qui s'est passé récemment avec les « affaires » liées au sida ou à d'autres pseudo- scandales

sanitaires, on se dit qu'on n'est pas très loin aujourd'hui de la même recherche de « boucs émissaires »...

**Officiel Santé - Est-il possible – et comment - de mettre un frein à cette inflation de procédures judiciaires qui visent aujourd'hui les médecins ?**

**J.-P. D** - Pour stopper le harcèlement judiciaire, la solution est pour moi une étape intermédiaire, distincte et plus légère que l'expertise en bonne et due forme, qui permettrait de distinguer a priori les plaintes « raisonnables » de toutes celles trop nombreuses qui sont « déraisonnables ». Cette étape interviendrait avant toute procédure et n'empêcherait personne de s'y engager. L'avis donné ne serait que consultatif mais la personne qui maintiendrait sa plainte malgré un avis défavorable la jugeant « déraisonnable » aurait à en supporter les conséquences. Ainsi, certains plaignants qui ont clairement le profil de « persécuteurs » seraient empêchés de nuire, et tous les autres ne seraient plus incités à s'engager dans des procédures judiciaires à tort et à travers en s'abritant derrière l'impunité de la victime présumée d'une erreur médicale. Cela restreindrait le nombre de procédures à celles qui ont réellement vocation à être traitées devant un tribunal. Cela renforcerait l'autorité de la loi car, encore une fois, la médecine doit relever du droit commun, et non de l'impunité ou du harcèlement judiciaire. ■

# le développement de la chirurgie ambulatoire

par le Dr Jean-Michel-Noël Moreau, chirurgien, CHU de Saint-Etienne

## Une enquête de l'assurance-maladie sur la chirurgie ambulatoire renseigne sur les motivations des acteurs, y compris les patients, à l'égard de ce type de prise en charge qui reste à promouvoir.

La question du développement de la chirurgie ambulatoire en France fait régulièrement l'objet d'articles

### Discours ambigus sur une noble cause

Le plus souvent présentée par les instances politiques ou administratives hexagonales comme parée de toutes les vertus, donc s'imposant, la chirurgie ambulatoire doit cependant être considérée selon deux autres points de vue : celui des acteurs du système de soin et celui des patients. Il existe en effet un trait d'union entre ces deux positions, l'impératif de perfection dans la prise en charge ambulatoire, condition hors laquelle ce type de chirurgie n'aurait pu se développer et notion qui, par glissement sémantique, a peu à peu fait place à celle de procédure centrée sur le patient.

Soulignons que ce dernier argument, qui sur le plan éthique suffirait à justifier l'avènement de la chirurgie ambulatoire, n'en a jamais été, historiquement et dans la pratique, le principe directeur et n'a servi qu'à justifier une démarche avant tout guidée par des intérêts purement économiques.

Il convient donc de sortir de l'ambiguïté des propos officiels : admettre que l'on souhaite réaliser des économies de santé par le biais de la chirurgie ambulatoire mais accepter de se donner les moyens de satisfaire aux impératifs de qualité suscitant l'adhésion des patients à ce mode de prise en charge ; ces moyens sont non seulement matériels, donc financés, mais également organisationnels et remettent en cause les schémas de fonctionnement du système hospitalier public.

### Facteurs de développement de la chirurgie ambulatoire en France du point de vue du système de soins et de ses acteurs

On regrettera que l'enquête PNIR ne fasse qu'effleurer le point de vue des acteurs hospitaliers et se soit limitée à recueillir l'opinion des personnalités « représentatives » (Directeur, président de CME et responsable infirmier) négligeant celle des véritables acteurs (Chirurgiens, anesthésistes et équipes infirmières), exception faite de l'éventuel coordonnateur de l'unité ambulatoire, donnant ainsi du problème du développement de la chirurgie ambulatoire une vision purement administrative et dépourvue de l'enthousiasme nécessaire à sa résolution.

Les pré requis au développement de la chirurgie ambulatoire dans le système public sont en effet nombreux et souvent peu compatibles avec l'actuelle distribution des compétences au sein des établissements hospitaliers.

On retiendra entre autres : L'indispensable enthousiasme des chirurgiens vis-à-vis de ce mode de prise en charge et leur capacité à la faire partager. Ce facteur, relativement facile à mettre en œuvre en secteur privé pour des raisons d'intérêt bien compris, est beaucoup moins développé en secteur public où il ne repose plus que sur des fondements éthiques, voire esthétiques ; pour schématiser on dira que l'aspect financier est plus mobilisateur que la vertu ou le désir de bien faire mais que l'introduction de la T2A ne suffira vraisemblablement pas à y pallier.

La nécessaire adhésion de l'ensemble des autres intervenants à la démarche ambulatoire, facteur qui se heurte :

– D'une part au contexte de judiciarisation croissante des problèmes médicaux, ce qui n'est guère incitatif pour nos collègues anesthésistes.

– D'autre part au manque d'autonomie et de cohésion des équipes soignantes. A cet égard, si le corps médical ne peut nier sa part de responsabilité, il faut souligner celle du corps des directeurs d'hôpitaux qui, par l'intermédiaire des cadres infirmiers dont il assure le contrôle, a largement contribué à agrandir le fossé entre médecins et équipes infirmières.

L'existence de structures dédiées à la chirurgie ambulatoire :

– Unités d'hospitalisation individualisées évitant la cohabitation avec des patients graves dont l'état peut générer chez le patient ambulatoire un sentiment d'angoisse peu propice à la poursuite de la procédure et qui, en mobilisant l'équipe soignante, empêchent que celle-ci se consacre pleinement au patient ambulatoire, en particulier dans sa tâche pédagogique indispensable à l'autonomisation du patient et de son entourage.

– Locaux opératoires et de réveil individualisés, à la fois pour des raisons de confort psychique plus haut citées mais aussi pour que cette activité, constituée de gestes relativement simples donc bien programmés, ne soit perturbée dans le temps par les aléas d'une chirurgie plus lourde ou des urgences.

– L'importance de l'investissement financier en la matière ne peut être compensé que par regroupement de l'activité opératoire sur des sites hospitaliers en nombre plus limité qu'actuellement ; dans le cadre du domaine public, l'absence de réelle volonté politique ou administrative et les enjeux de la politique locale ou locorégionale



dans la presse générale ou professionnelle. Si l'on y stigmatise de manière récurrente le faible recours à ce type de prise en charge, notamment en secteur public, il est rare que l'on s'y interroge sur les raisons d'une telle situation si ce n'est pour suggérer le rôle probable d'une impéritie du corps médical en la matière.

L'enquête réalisée par les caisses d'assurance maladie (Rapport « PNIR Enquête chirurgie ambulatoire » de septembre 2003 – Consultable sur le site Internet de la CNAM) bien que restant largement dans le domaine des constatations marque néanmoins une avancée puisque, vraisemblablement pour la première fois, elle rend compte des motivations des différents acteurs et notamment de celles du patient. A ce titre, elle constitue une base intéressante de réflexion sur les conditions requises pour l'implantation de la chirurgie ambulatoire en secteur public.

# Chirurgie ambulatoire en questions

Bureau, chirurgien, CHU de Saint-Etienne

constituent un obstacle de taille à de telles mesures.

Affectation d'un personnel spécifique aux structures ambulatoires :

- Dans un légitime esprit d'économie, celle-ci ne peut se faire que par redistribution des personnels infirmiers, mesure difficile à mettre en œuvre dans le contexte actuel où l'hôpital public, par obligation légale et moralement légitime, est contraint d'accueillir en hospitalisation conventionnelle un nombre toujours croissant de patients nécessitant une prise en charge prolongée pour des raisons diverses et intriquées (âge, statut multipathologique, situation sociale).

- Les constatations du rapport PNIR sur la répartition des gestes marqueurs illustrent parfaitement l'écueil que constitue la différence de distribution des patients entre secteurs privé et public, élément qui contribue à la prééminence du secteur privé en matière de chirurgie ambulatoire, prééminence qui devrait se maintenir malgré l'équivalence des potentiels de développement entre secteur OQN et DG.

Structuration de l'activité des équipes médicales et infirmières :

- Disponibilité complète du chirurgien et des anesthésistes à l'activité ambulatoire lorsqu'ils s'y consacrent, d'où là encore la nécessité d'un regroupement des praticiens sur des sites moins nombreux.

- Adhésion de l'ensemble des participants à des protocoles de soins et de transmission des directives extrêmement stricts, empêchant toute improvisation et anticipant la prise en charge du patient d'une étape à l'autre de la procédure.

- Ce contrat de rigueur ne peut être que librement consenti et implique un climat de confiance et de convivialité peu compatible avec l'absence

d'engagement d'un bon nombre de praticiens auprès de leurs équipes d'une part, les ambitions hégémoniques des directeurs d'établissement d'autre part (On rappelle que la chirurgie ambulatoire, notamment dans sa version la plus radicale du « Free standing unit », a été développée, entre autres, pour échapper au carcan de la pesanteur administrative hospitalière).

## Facteurs de développement de la chirurgie ambulatoire en France du point de vue des patients

Il est indéniable que la chirurgie ambulatoire, quel que soit le point du globe considéré, ne s'est développée que dans un contexte de nécessité voire de coercition : pénurie de moyens, insuffisance de l'offre, pression des organismes payeurs.

De même que l'on a remplacé peu à peu la notion d'obligation de qualité par le concept, plus valorisant, de chirurgie centrée sur le patient, de manière plus ou moins frauduleuse, les discours officiels ont toujours substitué l'évaluation du degré de satisfaction des patients s'étant prêtés, volontairement ou par obligation, à la chirurgie ambulatoire à une évaluation de l'attractivité de ce mode de prise en charge auprès de l'ensemble des patients potentiels.

A ce titre l'enquête PNIR est particulièrement intéressante et honnête, réalisée dans un pays où l'offre de soin est très développée et où la prise en charge ambulatoire résulte donc d'une démarche volontaire, elle a pris soin de ne pas confondre le résultat et les intentions :

- D'une part, elle confirme l'important niveau de satisfaction des patients ayant bénéficié d'une chirurgie ambulatoire

et leur adhésion à la méthode en cas de nouvelle intervention de même ampleur, ce qui consacre le bien fondé de la démarche ambulatoire.

- Mais d'autre part, elle reconnaît que 22 à 58 % des patients ayant eu recours à une hospitalisation conventionnelle pour les mêmes gestes auraient refusé une hospitalisation ambulatoire si elle avait été proposée.

Ces données recouvrent parfaitement celle de l'étude que j'avais menée sur une population de patients opérés sous anesthésie locale pour hernie de l'aîne :

- Tous les patients avaient reçu une information écrite et commentée sur leur pathologie, l'intervention, le déroulement des suites opératoires et les possibilités d'une prise en charge ambulatoire. Après convalescence, il leur était demandé de répondre à un questionnaire d'évaluation.

- Alors que 62 % des patients répondent que la possibilité de pouvoir regagner leur domicile le soir même constitue une perspective « rassurante et agréable » seuls 37,5 % optent réellement pour un séjour ambulatoire.

- De surcroît, il apparaît que l'expérience du vécu opératoire et post-opératoire ne modifie pas les intentions en matière de durée de séjour si les patients devaient subir à nouveau la même intervention, que l'on considère le groupe ambulatoire ou les sous-groupes de patients à séjour plus longs, les patients déclarant à 95 % qu'ils sortiraient dans un délai identique à celui de la première intervention.

Cette dernière constatation est assez désespérante et inquiétante pour l'avenir de la méthode ambulatoire puisqu'elle laisse à penser que le poids des a priori l'emporte sur celui de l'expérience.

Interrogés sur les raisons de leurs réticences à un séjour ambulatoire les patients répondaient souvent de manière assez évasive, résumant l'ensemble de leurs appréhensions à un « On ne sait jamais ! », traduisant vraisemblablement la crainte du premier soir puisque dans cette étude, 78 % de ceux apparemment favorables à la possibilité d'un séjour ambulatoire sortaient entre J0 et J1, 59,6 %



d'entre eux réalisant un vrai séjour ambulatoire.

Il faut toutefois moduler cette conclusion tirée d'une enquête menée sur une population adulte pour une intervention que l'on considère comme se situant au plafond des gestes ambulatoires. L'expérience montre en effet que le degré d'adhésion des patients (ou de leur entourage) varie en fonction du geste considéré, de l'âge du patient ou du sentiment de confiance du patient vis à vis de son entourage et de son environnement :

Les parents enchantés que vous leur rendiez leur bambin le soir même après cure de hernie ou de testicule ectopique se montrent souvent beaucoup moins enthousiastes si vous leur proposez pour eux même un séjour ambulatoire pour cure de hernie, par contre ils y souscriraient vraisemblablement pour une cure de canal carpien, ce qui montre que l'incidence émo-

tionnelle du site de la blessure opératoire ne peut être négligée.

Pour une même intervention, les patients les plus âgés se montrent, paradoxalement, souvent plus enclins à une prise en charge ambulatoire, le phénomène s'amplifiant pour ceux vivant en structures d'hébergement relativement médicalisées.

#### Pour conclure

Le développement de la chirurgie ambulatoire en France, sur la base de ses seules vertus, paraît fort compromis, en particulier au niveau du secteur hospitalier public qui réunit le moins de facteurs propices à cette démarche, pour ne pas dire qu'il cumule un maximum de facteurs défavorables.

Il est donc vraisemblable qu'il va falloir rechercher et développer des arguments à la fois



incitatifs mais non contraignant ce qui conserverait à l'expérience française son caractère original et humaniste.

Car, de fait, la chirurgie ambulatoire mérite d'être développée pour de multiples raisons :

- Vraisemblablement pour ses retombées financières tout à fait légitimes dans le contexte actuel d'économie de santé.
- Certainement parce qu'elle favorise la cohésion des équipes chirurgicales et revalorise la fonction infirmière.
- Surtout en raison de l'incidence sur la qualité des soins qu'elle implique et que les équipes étendent ensuite à la prise en charge conventionnelle.
- Enfin du fait qu'elle redonne au patient et à son entourage un statut d'acteur de sa réhabilitation, vision réellement novatrice du rapport médecin soignant. ■



par le Dr Bernard Lenot, chirurgien des hôpitaux, CH Saint-Brieuc

## **Ce matin, l'interne de chirurgie n'est pas au bloc ; Il est en repos de sécurité. Le cadre du bloc n'a pas d'IBODE pour le remplacer : en plus, il y a deux arrêts maladies...**

... L'anesthésiste, secondé par l'interne d'anesthésie-réanimation (qui, a choisi ce matin, de venir en chirurgie thoracique pour s'initier à l'intubation sélective) et aidé d'un IADE, commence à s'impatienter et vitupère contre ces chirurgiens qui, vraiment, ne savent pas s'organiser... L'opérateur, jetant un regard désespéré par la baie vitrée du bloc opératoire tout neuf, médite sur la dégradation de ses conditions de travail et peste contre le Créateur, qui en faisant disparaître le pouce opposable de son tarse, l'empêche d'opérer avec ses pieds et de se passer ainsi d'un aide opératoire...

Cette saynète ordinaire montre combien l'évolution du statut de l'interne en chirurgie conduit nos jeunes collaborateurs à être en décalage avec les responsabilités inhérentes à leur fonction et en conflit d'intérêt avec le fonctionnement de l'équipe opératoire. Cette situation devient intenable à terme et nécessite de re-définir le rôle de l'interne en chirurgie et les rôles de chacun au sein de l'équipe opératoire.

**Selon les règles de l'art, quelles sont les fonctions nécessaires à la constitution**

**d'une équipe opératoire et qui remplit ces fonctions ?**

Il faut : un opérateur, avec en face de lui un aide opératoire, sur le coté un instrumentiste et autour de la table d'opération un "circulant" qui alimente en matériel l'acte chirurgical.

La fonction d'opérateur est tenu par le chirurgien "en titre", la fonction d'instrumentiste et de circulant étant tenu par les "IBODES". Traditionnellement, l'interne prenait la fonction d'aide opératoire car c'était la meilleure place pour observer le déroulement de l'acte chirurgical, y participer de façon active jusqu'à progressivement réaliser, en premier, l'acte lui-même.

Cette forme de 'compagnonnage' est devenu obsolète : l'interne a disparu de l'hôpital le lendemain de ses gardes (et c'est un véritable progrès d'amélioration de ses conditions de travail et de l'efficacité de son travail) ; De plus, son statut d'étudiant en formation, empêche qu'on lui confie des actes chirurgicaux qu'il aurait la compétence de réaliser.

Il devient donc nécessaire de confier la fonction d'aide opératoire à une IBODE. Mais où placer alors notre jeune collègue ?

**Il est devenu urgent de re-définir les fonctions de l'interne en chirurgie dans l'équipe chirurgicale en général et au sein de l'équipe opératoire en particulier.**

En salle d'opération, l'interne en chirurgie **co-opère** ; Il opère avec, il opère à coté de l'opérateur. L'acte opératoire est alors réalisé par le chirurgien et l'interne qui co-opère. Fini le statut d'aide opératoire, permettant à l'hôpital, de faire fonctionner les blocs avec du personnel "bon marché", sans horaire fixe

L'Interne en Chirurgie devient ainsi le **coopérateur** direct du chirurgien. Fonction qui se décline au niveau des services d'hospitalisation, des urgences, lui permettant ainsi de retrouver une autonomie particulière, une fonction reliée directement au chirurgien senior qui en a la responsabilité. Il devient alors possible, par délégation, de lui confier des actes opératoires dont il serait jugé compétent par ses aînés.

Ainsi, sont redéfinis la fonction et le rôle singulier de l'interne en chirurgie qui le différencie de ses collègues médecins.

Cette fonction de **co-opérateur** rappelle aux chirurgiens, la particularité du choix professionnel de leurs cadets et leur responsabilité incontournable envers leur formation. C'est ainsi que le "compagnonnage", vecteur irremplaçable du transfert des connaissances chirurgicales et du "savoir faire", retrouvera sa vocation originelle. ■

## CHIRURGIE HOPITAL FRANCE : SCH - CMH - SNAM - SYMHOSPRIV

### COMMUNIQUÉ

le 6 décembre 2004

La chirurgie publique est aujourd'hui dans une situation critique qui fragilise l'hôpital public dans son ensemble. Les équipes opératoires sont incomplètes, les blocs opératoires fonctionnent souvent à temps partiel alors que les opérés attendent, la place des chirurgiens est remise en cause, les rémunérations des chirurgiens pour les gardes et astreintes sont amputées, l'objectif d'excellence de la chirurgie hospitalière est contesté.

Durant l'été chirurgiens des hôpitaux et chirurgiens libéraux ont alerté l'opinion publique et le Ministre sur les dangers de cette situation en terme de santé publique. Depuis lors, les engagements légitimes et significatifs concernant l'avenir de la chirurgie privée ont été tenus (augmentation de 12,5 % du Kcc au 1<sup>er</sup> octobre 2004 et 12,5 % dans le cadre de la CCAM au 1<sup>er</sup> avril 2005, aide au financement de la RCP, astreintes des UPATOU portées à 150 euros). Pour l'hôpital et la chirurgie hospitalière aucune mesure n'a été mise en œuvre. Cette disparité ne peut qu'aggraver la fuite des compétences chirurgicales vers le secteur libéral et cristalliser le « ras le masque » des équipes chirurgicales.

Regroupés dans « Chirurgie Hôpital France » plus de 1 500 chirurgiens des hôpitaux et professeurs d'université ont signé un appel commun. Il s'agit de l'expression la plus forte qu'un secteur réputé constitué d'individualités n'ait jamais exprimé. Aujourd'hui nous portons cet appel à la connaissance de l'opinion publique. Nos organisations demandent à être reçues dans les meilleurs délais par le Ministre des solidarités et de la Santé.

Une journée « TABLEAUX OPERATOIRES BLANCS » sera organisée dans tous les hôpitaux le 19 janvier 2005. Cette journée sera marquée par l'arrêt des activités chirurgicales. Si les mesures nécessaires au Plan Chirurgie soutenu par le Conseil National de la Chirurgie restaient en jachères une semaine de « tableaux opératoires blancs » sera ensuite organisée en février 2005.

Thierry Dufour ; François Aubart ; André Elhaddad ; Jean-Pierre Genet

## La Provence

Lundi 17 janvier 2005

### Santé

#### Le ton monte chez les chirurgiens hospitaliers

Les chirurgiens hospitaliers haussent le ton à l'adresse du gouvernement, à travers une pétition signée par la moitié de la profession et une grève le 19 janvier. « La chirurgie publique est aujourd'hui dans une situation critique » : c'est le constat approuvé par plus de la moitié des 3 100 chirurgiens hospitaliers, qui ont signé une pétition demandant une réorganisation des blocs et des équipes opératoires, une augmentation de 15 % du salaire de base des chirurgiens publics et une revalorisation des astreintes.

« Les chirurgiens hospitaliers étaient en grève le 1<sup>er</sup> septembre, pour alerter sur la situation de la chirurgie publique, mais cette action a été sous-estimée par le ministère de la Santé, ce qui nous a conduit à lancer cette pétition », a expliqué hier le Dr François Aubart, porte-parole du collectif « Chirurgie hôpital France ». Et de prévenir : « Nous n'opérerons

pas le 19 janvier. Nous allons être réquisitionnés et nous assurerons les urgences qui seront nécessaires, mais plus de 70 % des blocs opératoires seront en grève », a estimé François Aubart.

« Et si le ministre ne nous entend toujours pas, nous allons organiser une semaine entière d'action, du 7 au 12 février, où les tableaux opératoires seront blancs », a-t-il précisé.

Les chirurgiens hospitaliers reprochent au ministre de la Santé de n'avoir pas tenu les engagements concernant la chirurgie publique, contenus dans un protocole signé le 24 août, pour mettre fin à la menace d'un exil en Angleterre des chirurgiens libéraux. « Les chirurgiens libéraux ont obtenu des satisfactions catégorielles avec des revalorisations d'honoraires qui atteindront 25 % au 1<sup>er</sup> avril 2005, mais la chirurgie publique a été oubliée », a dénoncé M. Aubart.

### pétition nationale des chirurgiens des hôpitaux publics



La chirurgie publique est aujourd'hui dans une situation critique. Les équipes opératoires sont incomplètes, les blocs opératoires fonctionnent souvent à temps partiel, la place des chirurgiens est remise en cause, les rémunérations des chirurgiens pour les gardes et astreintes sont amputées, l'objectif d'excellence de la chirurgie hospitalière est contesté.

Nous, chirurgiens hospitaliers, demandons les mesures suivantes :

- pouvoir opérer dans des conditions « normales » au sein d'équipes opératoires complètes (chirurgiens, aides opératoires, IBODE, IADE, anesthésistes...) sur des plateaux techniques performants et réorganisés disposant de temps opératoire adapté à notre activité ;
- une amélioration de la rémunération du chirurgien public : augmentation de 15 % du salaire de base correspondant notamment à nos engagements en terme de responsabilité, d'activité et de qualité chirurgicale, une juste revalorisation de l'astreinte chirurgicale (forfait à 150 € dans les UPATOU, 250 € dans les SAU), l'intégration de la rémunération des gardes et astreintes dans le calcul de la retraite.
- une politique de valorisation du métier de chirurgien, impliquant la promotion du statut de l'interne en chirurgie, de sa place dans les équipes chirurgicales, de ses conditions de travail et de son enseignement dans le cadre d'une formation évaluée.

Pour le **SCH** : **Thierry Dufour**  
 Pour le **SNAM** : **André Elhaddad**  
 Pour le **SYMHOSPRIV** : **Jean Pierre Genet**  
 Pour la **CMH** : **François Aubart**

# LE STATUT DU PRATICIEN HOSPITALIER

par le Dr Norbert Skurnik, délégué national de la CMH, psychiatre, hôpital de Maison blanche

## Retour sur les origines et la construction historique de ce statut pour une introduction aux problématiques actuelles...

Avant 1939, les hôpitaux avaient une existence autonome où cohabitaient deux hiérarchies distinctes qui avaient des domaines et des prérogatives bien délimitées, qui ne s'interpénétraient jamais. Ces hôpitaux étaient conçus comme étant à la disposition des malades et les médecins étaient tout naturellement considérés comme les interlocuteurs désignés pour la défense des intérêts de ceux-ci. C'est pourquoi, il n'était pas rare de voire un médecin assumer la responsabilité directoriale. L'Hôpital était géré à travers la Commission Administrative, par les collectivités locales qui avaient de surcroît le pouvoir de nomination des médecins. La tutelle de l'Etat était plus que légère...

La Loi du 21 décembre 1939 marque l'entrée de l'Etat dans la gestion au quotidien des hôpitaux. En effet, tout en reconnaissant les deux hiérarchies médicales et administratives, elle transfère de la Commission Administrative à l'Etat le pouvoir de nomination des médecins. Parallèlement, le pouvoir de la hiérarchie administrative est renforcé. Jusqu'à lors à sa tête se trouvait, certes, un Directeur, mais ses prérogatives étaient floues, peu étendues, mais surtout variables d'un établissement à l'autre en fonction du bon vouloir de la Commission Administrative toute puissante.

La Loi du 21 décembre 41 crée la fonction directoriale et la dote d'emblée d'un pouvoir important. Celui-ci ne cessera dès lors d'augmenter.

Les ordonnances du 11 décembre 1958, et celle du 30 décembre 1958, réformaient la législation hospitalière, créaient les CHU et manifestaient pour la première fois un souci de coordination entre les différents établissements de soins. En ce qui concerne les rapports existant entre les deux hiérarchies hospitalières, elles n'apportent pas de modification notables. La fonction médicale est reconnue et respectée, peut-être parce que son initiateur était l'un d'entre nous : le Professeur Robert Debré.

La Loi du 31 décembre 1970 ne va pas changer grand-chose en ce domaine. Néanmoins, subrepticement apparaît, parallèlement à l'annonce, pour la première fois, des contingences économiques, la **diminution des prérogatives de la fonction médicale**.

Cette loi introduit la **Commission Médicale Consultative, qui, comme son nom l'indique est purement consultative et donne un avis sur le budget, l'organisation et le fonctionnement des services médicaux**. Elle crée également le Comité Technique Paritaire qui doit être consulté sur l'organisation du fonctionnement des ser-

vices. Ainsi donc, en échange d'un avis purement consultatif sur la gestion financière de l'hôpital, les médecins perdent la maîtrise de l'organisation de leurs services.

Avec la Loi du 3 janvier 1984, la fonction directoriale est renforcée, ses pouvoirs sont renforcés, son champ d'action par rapport au Conseil d'Administration qui a remplacé la Commission Administrative est étendu. La tutelle de l'Etat s'alourdit.

Le Directeur « exerce son autorité sur l'ensemble des personnels dans le respect de la déontologie médicale, des responsabilités qu'elle com-

porte pour l'administration des soins et de l'indépendance professionnelle du praticien dans l'exercice de son art ». Cette phrase sibylline est censée fixer les rapports médecin-directeur. En clair, les médecins disposent de leur libre arbitre dans leur relation individuelle soignant/soigné, mais ne disposent plus de la maîtrise des moyens qu'ils peuvent estimer nécessaires à la bonne marche du service et à l'accomplissement de leur mission. Pourtant, d'un point de vue déontologique, l'obligation de moyens est la seule qui ne nous soit opposable.

Cette même Loi du 3 janvier 1984 introduit la notion de

### RETRAITES

#### brèves nouvelles du front des négociations...

Une réunion technique s'est tenue le 20 décembre au cabinet du ministre de la Santé (avec C. Grouchka, conseiller technique, Madame Veyssière - Dhos et moi-même). Votre serviteur s'est efforcé de sensibiliser ses interlocuteurs à la dégradation des perspectives de retraite IRCANTEC et à la mauvaise information des praticiens sur celle-ci.

Au 1<sup>er</sup> janvier, l'augmentation plus rapide du prix d'achat d'un point IRCANTEC que de nos salaires entraîne une perte irrémédiable de 1 679 points **en un an** (soit 701 € annuel) sur une carrière complète de 35 ans. Dans les années à venir, toute augmentation de nos salaires inférieure au coût de la vie minorera le nombre de points à obtenir (c'est le cas depuis trois ans!).

Une opportunité de négociation s'est présentée dès ce début janvier 2005 pour augmenter l'assiette de cotisation par inclusion des astreintes et du régime indemnitaire contractuel à discuter.

Une discussion spécifique sur le sujet souvent promise mais jamais réalisée m'apparaît de toute façon indispensable et de plus en plus urgente.

**Alain Bocca**  
Anesthésiste-réanimateur,  
vice-président de l'INPH,  
représentant de l'intersyndicale  
sur le dossier « retraites ».

Département en lieu et place du service médical. En ce qui concerne le Statut des Praticiens Hospitaliers, si l'on veut saisir correctement l'évolution de notre statut, il faut remonter au décret du 24 août 1961, de nombreuses fois modifié. Les modifications éventuelles, c'est-à-dire celles significatives pour ce qui concerne notre propos, se trouvent dans les décrets des 11 mars 1970, 8 mars 1978, 24 février 1984 et enfin celui du 6 mai 1988.

A partir de 1970, il existe plusieurs filières dont l'une est spécifique à la psychiatrie. Pour la règle commune, tant pour les assistants/adjoins, que chefs de service, il n'existe pas de concours. La liste d'aptitude régionale est dressée par le Préfet. Les avis locaux sont requis dans les deux cas mais seuls les chefs de service sont nommés par le Ministre sur avis d'une Commission Nationale Paritaire. Pour les psychiatres, il existe deux concours nationaux : l'assistant et le psychiatre. La liste d'aptitude est nationale et les assistants/adjoins, comme les chefs de service, sont nommés par le Ministre. A noter le décret du 8 mars 1978, rien ne change pour les psychiatres.

**Avec le statut du 24 février 1984**, toutes les disciplines médicales sont soumises à la même procédure de recrutement. La départementalisation, présentée comme une panacée, implique la dissociation du grade et de la fonction et le statut unique celui des Praticiens des Hôpitaux. A l'issue d'un concours nationale une liste d'admissions est dressée par discipline. Les nominations sont faites après avis du Conseil de Département, de la Commission Médicales Consultative et du Conseil d'Administration, excepté pour la psychiatrie pour laquelle les avis locaux ne sont pas requis. Il existe une Commission Statutaire Nationale par discipline.

#### En 1985, la suppression du psychiatricat supprime l'accès aux responsabilités sur critères de compétence.

Quels avantages présentaient la départementalisation de type électoraliste pure comme prévue en 1984? Ceux présentés par le Ministère reposaient sur le fait que « l'hôpital n'est pas une fédération de service mais une institution unique au service des malades. Cette organisation (la départementalisation) permet que s'exerce véritablement la responsabilité de chaque médecin vis-à-vis des malades dont il a la charge tout en respectant la pérennité des équipes et une hiérarchie nécessaire, fondée sur la compétence ».

Au passage, on remarquera que ce qui vient d'être dit ne justifie en rien l'avantage du Département par rapport au Service. En fait, toutes disciplines confondues, c'était le fait des adjoints qui voyaient là l'opportunité d'exercer l'autorité inhérente au chef de Département qui « seule donne la plénitude de responsabilité et d'exercice ».

Ainsi continue d'avancer le Ministère « tout candidat reçu au concours a l'assurance dans cette procédure de recevoir une affectation, ce qui rompt avec le système des listes d'aptitude nullement assorties d'une garantie de nomination ».

C'était, en réalité, l'économie faite d'un détour en zone peu attractive.

Alors quel avantage dans tout cela? Au -moins en psychiatrie, aucun car les acquis de 68/70 ont tous été remis en cause. L'évolution salariale liée au statut unique? Elle était dérisoire... Mais, par contre, le nivellement par le bas et l'éclatement de l'autorité médicale pour mieux abaisser notre pouvoir décisionnel, lui, ne l'était pas. Ce sont tous ces sujets et cette problématique qui depuis une quinzaine d'années ont non seulement perduré mais ce sont aggravés. ■

## LES RÉSULTATS DE L'EXAMEN CLASSANT VALIDANT (SESSION 2004) DES FACULTÉS DE MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE	RANG	< 1000 en %	Nb total des inscrits
Necker	1	40,2 %	92
Bichat Beaujon	2 ex aequo	38,3 %	96
Broussais Hôtel-Dieu	2 ex aequo	38,3 %	71
Le Kremlin Bicêtre	4 ex aequo	38,0 %	72
Marseille	4 ex aequo	38,0 %	191
Angers	6	36,0 %	77
UVSQ-PIFO	7	35,0 %	68
Toulouse Rangueil	8	34,5 %	75
Toulouse Purpan	9 ex aequo	33,5 %	74
Cochin Port Royal	9 ex aequo	33,5 %	92
Saint Louis	11	32,7 %	108
Pitié Salpêtrière	12	31,9 %	134
Lyon Nord	13	30,8 %	58
Créteil	14	30,7 %	94
Bordeaux 2	15	30,1 %	67
Nice	16	30,0 %	71
Bordeaux 1	17	28,8 %	69
Nantes	18	28,0 %	101
Lille 2	19	27,6 %	218
Bordeaux 3	20	25,9 %	73
Lyon Laennec	21	24,5 %	49
Grenoble	22 ex aequo	24,0 %	106
Poitiers	22 ex aequo	24,0 %	67
Dijon	24	23,3 %	87
Saint Antoine	25	22,9 %	175
Saint Etienne	26	21,1 %	48
Clermont Ferrand	27	20,2 %	76
Reims	28	20,1 %	95
Nancy	29	19,9 %	155
Lille libre	30	19,6 %	46
Montpellier	31	18,5 %	177
Lyon sud	32	17,6 %	51
Lyon Grange-Blanche	33	16,3 %	50
Caen	34	16,0 %	76
Amiens	35	15,8 %	87
Rouen	36	15,5 %	96
Rennes	37	15,3 %	99
Strasbourg	38	13,9 %	148
Limoges	39	13,6 %	76
Tours	40	13,0 %	86
Bobigny	41	11,5 %	62
Brest	42	10,0 %	88
Besançon	43	1,0 %	73

#### Critère de classement :

Pourcentage d'étudiants placés dans les 1000 premiers (par rapport au nombre total d'étudiants inscrits à l'examen dans chaque faculté)

## FICTION

## «Hôpital 2017»: bienvenue dans le meilleur des mondes hospitaliers..!

**Depuis dix ans, les choses ont suivi leur cours naturel. Le paysage hospitalier s'est transformé.**

**Etat des lieux :**

### 1) Les Centres Hospitaliers Généraux gérés par la SNHF (Société Nationale des Hôpitaux Français)

Leur nombre a considérablement diminué. Bien équipés, rénovés, ils fonctionnent cependant au ralenti. Le personnel est en sous-effectif constant, mais bénéficie des 25 heures hebdomadaires, prochainement ramenées à 15 heures. La grande partie de l'activité est consacrée à la qualité, à la formation, à l'évaluation et la rédaction de protocoles régissant les moindres faits et gestes. Des bâtiments entiers ont été construits pour accueillir de multiples réunions, entre lesquelles les soins sont administrés.

Pour un soignant on compte un minimum de 10 administratifs mais la frontière entre les deux corporations tend à s'estomper. Beaucoup de soignants sont affectés à des tâches purement administratives. Le médecin est intégré à l'équipe SQV (« Soins et Qualité de Vie »), en général dirigé par un Maître de Santé, ou Haut Cadre Infirmier.

Il n'y est pas pour autant malheureux car protégé par son Sacro Saint Statut, qu'il sait faire respecter grâce à une lecture assidue et scrupuleuse des textes, et par le puissant syndicat CGS (Confédération Générale de Santé).

Tout travail de soins de plus de 45 minutes consécutives donne lieu à un repos compensateur de même durée, intégré dans le temps de travail. Les interventions chirurgicales un peu prolongées mobilisent ainsi plusieurs équipes complètes. Le délai d'attente avant une intervention programmée est en moyenne de 5 ans. Tout acte thérapeutique est préalable-

ment discuté au sein d'un Comité « Soins Dialogue ». Ses conclusions sont analysées par un bureau d'aide juridique et évaluées par un audit financier. Elles sont ensuite soumises au patient ou à sa famille qui dispose d'un délai de 30 jours de réflexion, sauf urgences auquel cas le Comité agit en Habeas Corpus Modifié (« Ton Corps m'Appartient »), sous strict contrôle d'huissier.

La durée d'hospitalisation est la plus brève possible et des chaînes d'hôtel à proximité assurent l'hébergement en pré soins et en soins de suite, d'autant plus que certains établissements fusionnés ont donné lieu à des constructions nouvelles au milieu de nulle part, en rase campagne, à égale distance entre les villes concernées.

Le financement des CHG basé sur la T100A (Tarification Sans Activité) est du ressort de l'Etat, qui lance régulièrement des emprunts garantis sur plusieurs siècles. A noter que le parc immobilier a été confié au RHF (Réseau Hospitalier Français).

### 2) Les PUS (Pôles Universitaires de Santé), anciens CHU

Un par région, ils assurent l'enseignement et la recherche et une infime partie des soins, ceux à très haut risque ou concernant des pathologies rarissimes.

Grand Prêtres du Principe de Précaution, ils édictent les innombrables règlements applicables dans les C.H.G., en accord avec les 1 024 Agences Sanitaires dont ils sont en général membres cooptés. Gouffres financiers, ces vaisseaux amiraux sont des instruments de

prestige national et rivalisent avec les porte-avions, les super générateurs ou autres merveilles « à la française ».

Ils sont étroitement liés aux grands media et il arrive que certaines interventions chirurgicales soient diffusées en direct au cours du Journal Télévisé de 20 heures.

Les professeurs bénéficient de l'Immunité Sanitaire et exercent ainsi en toute quiétude. Certains ont la faveur du public et sont les héros de reality-shows avec de « vrais patients » toujours plus gravement atteints. Beaucoup de « produits dérivés » issus de la recherche assurent aux stars de la médecine des revenus farmineux (animaux transgéniques d'apparence spectaculaire, substances « modificateuses d'humeur », etc.).

### 3) Les établissements privés

(Chaîne Profit care, Holiday Santé, etc.), dont l'activité ne cesse d'augmenter pour effectuer les actes courants, ont pour la plupart un statut d'extra territorialité. Ces sociétés off-shore sont de droit monégasque, ou sous pavillon Vanuatu, Fidji, ou autres paradis sanitaires, dont la législation s'applique au personnel comme aux patients. Franchise d'impôts pour les premiers, impossibilité pour les autres d'exercer poursuites ou demandes d'indemnisation.

Les soins sont calibrés, décrits en détail et font l'objet de contrats à options et surtout restrictions. La gamme de produits est limitée à des maladies et accidents simples non mortels, pour des patients au profil normalisé. Le coût de ces prestations est très élevé et beaucoup de patients dont l'état de santé ne leur permet pas d'attendre leur admission dans les CHG doivent faire appel au crédit pour en bénéficier. Certains doivent se séparer de biens personnels comme leur véhicule ou leur maison.

Néanmoins, l'apparition de cli-

niques low cost (Santé, Idont-Care, Santé, pourrait bouleverser la donne, mais elles n'ont pas reçu l'autorisation de Bruxelles. La plus grosse partie de la population a de réelles difficultés d'accès aux soins.

Partout dans les villes se sont implantés les tentes et chapiteaux de Médecins du Monde et de la nouvelle organisation «Hôpitaux du Coeur ». On s'y fait soigner à un coût modique pour des problèmes urgents ou simples, mais l'attente est longue (files de plusieurs centaines de mètres, jour et nuit), le personnel ne parle pas français (sauf de rares religieux et alter mondialistes), et on doit souvent accepter toutes sortes d'expérimentations médicamenteuses et génétiques. Quant aux conditions de promiscuité et d'hygiène, elles ne déroutent que les hypocondriaques...

Les droits des malades sont limités à la Convention de Genève. Des observateurs de l'ONU et de la Croix Rouge Internationale font régulièrement des visites d'inspection.

Pour les plus aventureux, les soins sont pratiqués à l'étranger, à des tarifs défiant toute concurrence (Inde, Asie du Sud Est). La qualité est correcte, mais, pris sur le temps de vacances, ces séjours thérapeutiques finissent par être épuisants. Surtout, on peut paradoxalement en rapporter des pathologies tropicales supplémentaires et la sécurité des personnes n'est pas toujours assurée.

Les accouchements ont lieu préférentiellement à domicile, des kits « Faites le vous-même, chez vous, sur le canapé », sont distribués dans les mairies. Ils comprennent un code d'accès à un site internet interactif, un bon pour une échographie dans un > Echomaton avec guide d'interprétation, un clamp à cordon, et un N° vert valable une seule fois pour un appel à une sage-femme pour le jour J... à suivre

**Alice au pays des merveilles (cybernaute)**



# 2005 l'année du souffle

Depuis maintenant plusieurs années, sous l'impulsion initiale de Jean-François CORDIER, puis l'effort entretenu par Jean-François MUIR, la SPLF poursuit une politique de sensibilisation des pneumologues, des médecins généralistes et du grand public à cette affection qui tue chaque année bon nombre de nos concitoyens, la bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO. Sa prise en charge a fait récemment l'objet d'une mise à jour de recommandations par la SPLF. De plus, sous l'égide de la Direction Générale de la Santé, la SPLF proposera dans les prochaines semaines un plan BPCO qui, à l'instar du plan asthme, suggérera des mesures concrètes de

prévention, de diagnostic et de prise en charge de cette maladie. Ce document valorisera également l'importance des recherches qui doivent être menées dans ce domaine tant en recherche fondamentale qu'en recherche clinique.

Parallèlement, la SPLF, en partenariat avec le CNMR, l'association BPCO, l'association asthme et allergie et la FFAAIR (*Fédération Française des Associations et des Amicales d'insuffisants respiratoires*) s'engagent cette année dans une opération de mesure du souffle visant à dépister dans la population générale un trouble ventilatoire obstructif qui témoignent en général soit d'un asthme soit d'une BPCO. Il s'agit là de maladies respiratoires fréquentes, potentiellement graves et largement méconnues dont le diagnostic peut être évoqué devant un rapport VEMS/CVF inférieur à 0.7 et confirmé par une spirométrie complète. Des débitmètres électroniques peu coûteux et faciles d'utilisation sont disponibles depuis cette année, permettant la mesure du rapport VEMS/VEM6. Le VEM6 peut en effet se substituer à la CVF lors d'une manœuvre d'expiration forcée qui devient plus simple et moins fatigante à réaliser. Ce paramètre a été validé dans le cadre du dépistage.

Du 9 au 16 mars 2005, une opération de dépistage du

trouble ventilatoire obstructif sera menée pendant 8 jours dans la ville de Bourges. Cette opération sera médiatisée de façon à sensibiliser le plus grand nombre de personnes, acteurs de santé et grand public. Des actions de formation à la mesure du souffle des différents acteurs à savoir médecins généralistes, médecins du travail, pharmaciens, élèves infirmières précéderont l'opération en même temps qu'une campagne de communication sera développée auprès du grand public.

Cette opération pilote permettra d'apprécier la faisabilité d'une opération de mesure du souffle et de démontrer que la mesure du capital souffle est un élément important dans la prise en charge du problème de santé publique que constitue le sous-diagnostic et l'absence de prise en charge précoce de l'asthme et de la BPCO. Ce sera la première étape d'une campagne plus large, nationale, de promotion de la mesure du souffle.

L'année 2005 devrait donc voir apparaître aux yeux du grand public le travail mené depuis plusieurs années sur ces maladies respiratoires chroniques qui, au total, touchent plus de 5 millions de français. Souhaitons que ce projet fédère l'ensemble des acteurs de soins pour une meilleure santé respiratoire de la population. ■



Professeur Bruno Housset  
président de la SPLF

# Le Syndicat des Pneumologues Hospitaliers (SPH)

Les multiples réformes engagées par le gouvernement vont profondément changer la pratique professionnelle des praticiens hospitaliers (Décret sur la gouvernance, Réforme du statut des praticiens hospitaliers, Evaluation professionnelle/EPP, T2A...). Sans préjuger du caractère bénéfique ou non des diverses mesures qui sont en cours d'élaboration, il paraît indispensable que les médecins et les pneumologues en particulier, soient présents dans les différentes instances où ont lieu les débats préliminaires. Il sera difficile une fois les textes promulgués ou votés, d'en déplorer les carences ou les aspects négatifs.

L'engagement de notre syndicat (SPH) dans une coordination intersyndicale (CMH) est un élément-clé d'efficacité mais comporte en retour, un certain nombre d'exigences. Les propositions alternatives que nous pourrions avoir en tant que pneumologues sur tel ou tel projet doivent être élaborées à priori dans le cadre du SPH et discutées dans les instances de l'intersyndicale qu'il devient tout à fait logique d'en soutenir l'action, une fois les lignes de conduite décidées et entérinées.

Il faut se rendre compte de l'action fortement participative et efficace menée par la CMH au niveau des négociations avec les instances ministérielles dans l'élaboration des textes qui mettent en jeu l'avenir des institutions et du système de santé. Nombres de propositions de la CMH dans la négociation sur la gouvernance hospitalière ont été retenus avec pour résultat un très net renforcement de l'indépendance professionnelle, de l'autorité et du pouvoir médical en regard de l'administratif. La négociation ardue en cours, au moment où

j'écris cette chronique, sur le nouveau statut des PH devrait amener à de profondes modifications du texte initial afin que celui-ci reste cohérent avec les orientations que nous défendons.

En effet, si nous acceptons la logique contractuelle pour organiser le système de soins il nous paraît par contre indispensable, pour le respect de l'intérêt du malade, que le pilotage soit effectué par les médecins à condition que ceux-ci gardent une indépendance suffisante par rapport aux pouvoirs administratifs. Les objections ou les craintes de certains d'entre nous sont nombreuses, mais les nouveaux projets ne prendront leur sens finalement, qu'en fonction de ce que les médecins en feront ainsi que de leur capacité à se fédérer, que ce soit à l'échelon local, régional ou national.

Je vous invite à venir à la session du SPH le dimanche 6 février de 8 h 30 à 10 heures qui aura lieu lors du prochain Congrès de Pneumologie de Langue Française. Le thème sera centré sur les enjeux pour la pneumologie hospitalière de la nouvelle gouvernance avec la participation de François AUBART et de Claude GIBERT pour la CMH. Je souhaite que vous soyez nombreux pour vous tenir informer et échanger nos points de vue, au cours de cette session et de sa table ronde qui je l'espère, sera animée.

L'efficacité de notre action syndicale à l'intérieur de la CMH ne doit pas masquer que le SPH a aujourd'hui un engagement de réflexion et d'action qui n'est pas à la hauteur des enjeux. Nous bénéficions de l'action de l'intersyndicale à laquelle nous adhérons, mais agissons *de facto* comme observateurs sans participation

majeure aux débats en cours, faute de pneumologues en nombre engagés dans le SPH. En tant que secrétaire général du SPH je me dois avec le bureau actuel de porter une part de responsabilité de cette situation déficiente à laquelle nous devons remédier pour clamer et faire comprendre que la pneumologie pense à son avenir.

Les élections syndicales nationales du prochain printemps 2005 pour les médecins des hôpitaux, constitueront un temps majeur de la vie syndicale. Fortement représentée par le nombre de votants à l'intérieur de la CMH, la pneumologie doit le rester tant pour les HU que pour les PH. Un vote massif nous permettra d'affirmer notre place et notre représentativité tant dans l'intersyndicale qu'au niveau des autorités publiques gouvernementales.

Un engagement dans le SPH et la CMH nécessite que des pneumologues des hôpitaux universitaires et généraux, s'impliquent davantage dans la vie du syndicat, que ce soit à l'échelon national ou régional. Certes, chacun d'entre nous a des responsabilités médicales et scientifiques prenantes, mais sans réflexion syndicale il sera impossible de faire valoir auprès de nos partenaires le point de vue spécifique des pneumologues.

Notre prochaine assemblée générale qui se tiendra lors du prochain Congrès de Pneumologie de Langue Française devra aborder de front cette situation pour augmenter la capacité et l'efficacité de représentation de la pneumologie hospitalière. L'union faisant la force, soyez nombreux à envoyer vos adhésions au SPH et venez débattre ou nous faire part de vos idées à la réunion du 6 février au CPLF. ■

## Bureau :

Dr Ph. LAURENT (PAU), Secrétaire Général  
Pr B. MELLONI (Limoges) Trésorier  
Pr B. DAUTZENBERG (Paris) Secrétaire Général Adjoint  
Dr F. BLANCHON (Meaux)  
Dr P. MEEKEL (Troyes)  
Dr M. RUFFENACH (Sarrebourg)

Siège Social 66, Bld St Michel  
75006 - Paris

Docteur Ph. LAURENT  
Centre Hospitalier de Pau  
4, Bld Hauterive  
64046 Pau  
Tel : 05 59 92 47 23  
Fax : 05 5 9 92 50 06  
E-mail : [philippe.laurent@ch-pau.fr](mailto:philippe.laurent@ch-pau.fr)

Professeur B. MELLONI  
CHU du Cluzeau  
23, Av. Dominique Larrey  
87072 - Limoges-cesdex  
Tel : 05 55 05 68 81  
Fax 05 55 05 68 15  
E-mail : [melloni@unilim.fr](mailto:melloni@unilim.fr)



Docteur Philippe Laurent  
secrétaire général du SPH

## la sévérité est morte, certes! vive le contrôle, certes! ... mais comment suivre les asthmatiques en pratique ?



Pr Philippe Godard

Depuis la publication des recommandations de l'ANAES (1) sur le suivi de l'asthme, le concept de sévérité est relégué au second plan, au profit du concept de contrôle qui doit permettre de suivre les malades d'une consultation à l'autre et adapter le traitement d'une fois à l'autre et la stratégie d'une manière générale. Mais le suivi se fonde-t-il sur l'évaluation des symptômes ou sur le fonction respiratoire? Les réponses sont dans le texte ci-joint. Nous voudrions simplement insister sur les points suivants:

- Est-il vraiment et encore nécessaire de rappeler que le diagnostic d'asthme se fonde sur la clinique et l'exploration fonctionnelle respiratoire? Le diagnostic est évoqué en présence de signes cliniques compatibles, chroniques, variables et réversibles. Il est confirmé par la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif en grande partie réversible ou d'une hyper réactivité bronchique. Cette confirmation avec test de réversibilité nécessite au minimum une EFR complète et parfois très poussée comme le montre l'obligation faite aux sportifs de haut niveau de bénéficier d'un diagnostic rigoureux ce qui illustre bien la nécessité d'une véritable expertise pour établir un diagnostic (2). Il est possible que dans un avenir proche, le diagnostic se fonde sur des tests de laboratoire tels l'analyse de l'expectoration induite et la mesure du NO dans l'air exhalé. La place du spécialiste, en particulier du pneumologue doit être reconnue, et ne fait aucun doute quand il s'agit de réaliser et d'interpréter une exploration fonctionnelle respiratoire complète, notamment:
  - Chez les fumeurs, dans les asthmes difficiles à contrôler et lors de la décroissance du traitement.
  - Chez les malades qui ont une mauvaise perception de leur dyspnée
  - Quand la situation n'est pas contrôlée,
  - Mais aussi quand le contrôle est maintenu de manière durable et qu'une décroissance thérapeutique est envisagée.
 Enfin une exploration fonctionnelle est recommandée en période de contrôle acceptable ou optimal de l'asthme au minimum:
  - tous les 6 mois pour les patients sous CSI à fortes doses
  - tous les ans pour les autres patients sous CSI et au mieux respectivement tous les 3 et 6 mois.

### Quelques références

- 1 - Recommandations pour le suivi de l'asthmatique, adulte et adolescent. ANAES octobre 2004 <http://www.anaes.fr>
- 2 - Kippelen P, Friemel F, Godard P. Asthme chez l'athlète. Rev Mal Respir. 2003; 20: 385-97.

## Recommandations pour des patients asthmatiques

Pr Philippe Godard, président du groupe de travail -

### CONTÔLE DE L'ASTME : DÉFINITION ET CRITÈRES

#### 1. Définition

Le contrôle de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur quelques semaines (1 semaine à 3 mois). Il est évalué sur les événements respiratoires cliniques et fonctionnels, et sur leur retentissement.

Il est recommandé:

- de centrer le suivi des asthmatiques sur le contrôle de l'asthme;
- d'évaluer le contrôle de l'asthme à chaque consultation de suivi.

#### 2. Critères de contrôle

Le contrôle peut être classé en 3 niveaux: inacceptable, acceptable et optimal.

Les paramètres définissant un contrôle acceptable sont adaptés du Canadian asthma consensus report<sup>1</sup> en accord avec les recommandations sur l'«Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent» (Anaes 2001) (tableau 1).

Ils sont fondés sur un accord professionnel et n'ont pas fait l'objet d'une validation.

- Le **contrôle inacceptable** est défini par la non-satisfaction d'un ou de plusieurs critères de contrôle. Il nécessite une adaptation de la prise en charge.
- Le **contrôle acceptable** est le minimum à rechercher chez tous les patients. Il est atteint lorsque tous les critères du tableau ci-dessus sont satisfaits.

1. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report. Can Med Assoc J. 1999; 161 Suppl 11: S1-S61.

- Le **contrôle optimal** (c'est-à-dire « le meilleur ») correspond:

- soit à l'absence ou à la stricte normalité de tous les critères de contrôle;
- soit à l'obtention, toujours dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis pour le patient entre le degré de contrôle, l'acceptation du traitement et la survenue éventuelle d'effets secondaires.

#### 3. Autres critères d'appréciation de la maladie

Dans ce document, le terme de gravité apprécie l'intensité d'un événement aigu: crise ou exacerbation<sup>2</sup>.

Le terme de **sévérité** correspond à l'histoire de la maladie sur une période longue (6 à 12 mois). Les critères de sévérité définis dans les recommandations sur l'éducation thérapeutique du patient asthmatique ne sont pas rappelés ici, car il est recommandé de centrer le suivi sur les critères de contrôle. La sévérité peut se définir simplement par le niveau de pression thérapeutique minimale nécessaire à l'obtention d'un contrôle durable de la maladie.

2. Une crise est définie par un accès paroxystique de symptômes de durée brève ( $\leq 1$  j).

Une exacerbation (autrefois appelée attaque d'asthme) est définie comme un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, d'un ou plusieurs signes cliniques, ainsi que des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique. Elle est dite grave si elle nécessite le recours à une corticothérapie orale ou si le DEP a chuté de plus de 30 % au-dessous des valeurs initiales pendant 2 jours successifs.

# Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents

Standard, président du groupe de travail - pneumologue, allergologue, CHU Montpellier

Tableau 1. Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme.

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois)
1- Symptômes diurnes	< 4 jours/ semaine
2- Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
3- Activité physique	Normale
4- Exacerbations	Légères*, peu fréquentes
5- Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6- Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
7- VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
8- Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

\* Exacerbation légère: exacerbation gérée par le patient, ne nécessitant qu'une augmentation transitoire (pendant quelques jours) de la consommation quotidienne de bêta-2 agoniste d'action rapide et brève.

## PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DANS LE SUIVI DES PATIENTS ASTHMATIQUES

### 1. Place du débit expiratoire de pointe mesuré par des appareils ambulatoires

La mesure du DEP est recommandée lors des consultations de suivi. Le résultat s'exprime en pourcentage de la meilleure valeur obtenue par le patient.

3. L'asthme aigu grave est défini chez l'adulte par l'un des signes suivants:
- pouls supérieur à 110/min, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 25 par minute;
  - impossibilité de terminer les phrases en un seul cycle respiratoire;
  - DEP inférieur ou égal à 50 % de la théorique ou de la meilleure valeur connue du patient;
  - bradycardie;
  - hypotension;
  - silence auscultatoire;
  - cyanose;
  - confusion ou coma;
  - épuisement.

Facteurs de risque d'asthme aigu grave et de mort par asthme (niveau de preuve 3):

- conditions socio-économiques défavorisées;
- adolescent et sujet âgé;
- antécédent d'asthme « presque fatal » ou de séjour en réanimation pour asthme;
- VEMS < 40 % de la théorique;
- degré de réversibilité sous bêta-2 mimétique supérieur à 50 %;
- visites fréquentes aux urgences ou chez le médecin généraliste ou hospitalisations itératives;
- éosinophilie sanguine élevée (> 1 000/mm<sup>3</sup>);
- patients « mauvais percepteurs » de leur obstruction bronchique;
- consommation tabagique supérieure à 20 paquets-année;
- mauvaise observance et/ou déni de la maladie;
- utilisation de 3 médicaments (ou plus) pour l'asthme;
- arrêt d'une corticothérapie dans les 3 mois.

Le suivi du DEP à domicile peut être proposé:

- aux patients à risque d'asthme aigu grave ou de mort par asthme<sup>3</sup>;
- aux patients « mauvais percepteurs », c'est-à-dire ceux chez qui une mauvaise concordance entre symptômes et degré d'obstruction bronchique mesuré par le DEP ou le VEMS a été observée;
- en prévision d'une période à risque (saison pollinique notamment);

- pendant les périodes où le contrôle de l'asthme n'est pas acceptable;
- au moment des modifications thérapeutiques.

Le DEP est un outil qui peut être utilisé dans le cadre de l'éducation thérapeutique pour aider le patient à évaluer son asthme et comprendre sa maladie (cf. recommandations « Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » - Anaes 2001).

Il n'est pas démontré que le suivi systématique de tous les patients avec automesure du DEP à domicile améliore le contrôle de la maladie.

### 2. Place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Il est recommandé de pratiquer des EFR dans le suivi des asthmatiques. La fréquence de réalisation des EFR est précisée dans le chapitre « Calendrier de suivi ».

Les groupes de travail et de lecture conseillent de ne pas interrompre le traitement de fond avant la réalisation de l'exa-

men. Cela permet d'évaluer le degré d'obstruction bronchique qui persiste malgré le traitement de fond.

La spirométrie et particulièrement les mesures du VEMS, de la capacité vitale lente (CVL) et de la capacité vitale forcée (CVF) suffisent dans la majorité des cas à l'appréciation du retentissement fonctionnel de l'asthme. Ces paramètres seront mesurés avant et après bronchodilatateurs d'action rapide et de courte durée.

L'évaluation de l'importance de l'obstruction bronchique au cours du suivi se fonde sur le VEMS après bronchodilatateur rapporté à la valeur théorique. La mesure du volume résiduel, de l'obstruction des petites voies aériennes, l'examen de l'allure générale de la courbe d'expiration forcée peuvent constituer des outils complémentaires d'évaluation de l'obstruction bronchique laissés à l'appréciation du spécialiste, notamment chez les fumeurs, dans les asthmes difficiles à contrôler et lors de la décroissance du traitement.

Il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement la mesure de l'**hyperréactivité bronchique** (HRB) pour ajuster le traitement et particulièrement la posologie de la corticothérapie inhalée. Bien qu'ayant montré son intérêt dans ce cadre (étude de niveau 2), le suivi de cette mesure n'est pas réalisable en pratique quotidienne en dehors des centres spécialisés.

**Les gaz du sang** sont indiqués dans l'asthme aigu grave. Ils n'ont pas d'indication dans le suivi en dehors d'une insuffisance respiratoire chronique.



### 3. Place de la radiographie thoracique

Il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une radiographie thoracique dans le suivi des asthmatiques (hors diagnostic initial). Elle est indiquée lors des exacerbations graves, en cas de difficulté à contrôler durablement la maladie ou en cas de suspicion de complications (pneumothorax, pneumonie).

### 4. Place des examens biologiques

Il n'est pas recommandé de surveiller l'évolution de l'asthme en mesurant le nombre ou l'état d'activation des éosinophiles sanguins.

Il n'est pas recommandé d'utiliser au cours du suivi la mesure des éosinophiles dans l'expectoration induite. Bien qu'ayant montré son intérêt pour guider l'adaptation du traitement de fond (étude de niveau 2), le suivi de cette mesure n'est pas réalisable en pratique quotidienne en dehors des centres spécialisés.

## SUIVI DU TRAITEMENT DE L'ASTHME

### 1. Suivi de la tolérance des traitements

• **Patients recevant un bêta-2 agoniste en traitement de fond**  
Aucune surveillance spécifique n'est recommandée dans les limites telles que définies par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités concernées.

• **Patients recevant un anti-cholinergique en traitement de fond**  
Aucune surveillance spécifique n'est recommandée dans les limites telles que définies par l'AMM des spécialités concernées.

### • Patients traités par théophylline

Une surveillance avant tout clinique est recommandée lors de chaque consultation, car la marge thérapeutique de la théophylline est étroite et ses interactions et effets secondaires fréquents.

En cas d'effets secondaires ou d'efficacité jugée insuffisante d'un point de vue clinique, une mesure de la théophyllinémie est recommandée. Elle peut être réalisée de manière systématique après instauration du traitement. Elle est systématiquement recommandée en cas de facteurs de risque d'effets secondaires :

- jeune enfant ;
- sujet âgé ;
- insuffisance cardiaque aiguë (diminuer les doses en raison du risque de surdosage) ;
- insuffisance coronaire ;
- obésité (adaptation de la posologie en fonction du poids idéal) ;
- hyperthyroïdie ;
- insuffisance hépatique ;
- antécédents de convulsions ;
- fièvre prolongée de plus de 24 heures, au-dessus de 38 °C, en particulier chez le jeune enfant (diminuer la posologie de moitié en raison du risque de surdosage) ;
- traitements concomitants susceptibles d'augmenter la théophyllinémie ou arrêt de traitements concomitants susceptibles de la diminuer<sup>4</sup>.

4. Molécules augmentant la théophyllinémie : allopurinol, cimétidine, fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, péfloxacine, fluvoxamine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, roxithromycine, mexilétine, pentoxifylline, stiripentol. Médicaments diminuant la théophyllinémie et dont l'arrêt est susceptible de l'augmenter : inducteurs enzymatiques tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, rifabutine, griséofulvine, ritonavir, lopinavir, nelfinavir.

La liste des principes actifs susceptibles d'interférer sur le métabolisme de la théophylline peut évoluer au cours du temps avec les nouveaux médicaments mis sur le marché.

### • Patients recevant une corticothérapie inhalée en traitement de fond

Il est recommandé lors du suivi :

- de rechercher les effets secondaires locaux (candidose buccale, dysphonie) ainsi qu'une fragilité cutanée ;
- de surveiller la croissance de l'adolescent.

En cas d'antécédents ou de risque de cataracte ou de glaucome, une consultation ophtalmologique est conseillée.

Il est recommandé d'éviter autant que possible la prescription prolongée et l'arrêt brutal de fortes doses de corticostéroïdes inhalés.

Aucune surveillance spécifique des effets osseux des corticoïdes inhalés n'est recommandée à doses faible ou moyenne et pour des traitements de moins de 5 ans (grade A). Cependant, l'innocuité de la corticothérapie inhalée à forte dose, pendant des durées > 5 ans et chez des malades ayant d'autres facteurs de risque d'ostéopénie, n'a pas été évaluée.

En cas d'asthénie inexpliquée chez un malade recevant une corticothérapie inhalée au long cours à forte dose, il est recommandé d'évoquer et de rechercher une insuffisance surrénalienne ou un syndrome de Cushing. De rares cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits, essentiellement chez l'enfant, sous fortes doses de corticoïdes inhalés.

### • Patients recevant un traitement corticoïde per os au long cours

La surveillance recommandée est celle définie par l'AMM des spécialités concernées.

### • Patients traités par antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

Aucune surveillance spécifique n'est recommandée dans les

limites telles que définies par l'AMM des spécialités concernées.

### 2. Suivi de l'observance des traitements

Un interrogatoire régulier portant sur la consommation des différents traitements est recommandé. Il peut toutefois surestimer l'observance. Le risque d'une telle surestimation peut être réduit si le patient est informé de l'intérêt pour lui de relater aussi fidèlement que possible les traitements effectivement pris, afin de permettre une adaptation des traitements prescrits à ses besoins réels (grade C).

Des carnets de suivi tenus durant la ou les quelques semaines précédant chaque consultation peuvent être proposés (incluant le relevé des traitements et des critères de contrôle).

Chez les malades dont l'inobservance est avérée ou suspectée, les consultations de suivi peuvent être rapprochées dans le but de motiver le patient. Une éducation thérapeutique structurée peut y contribuer (cf. document Anaes 2001 « Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent »).

### 3. Adaptation de la stratégie thérapeutique au cours du suivi

Les recommandations qui suivent portent sur l'adaptation de la stratégie thérapeutique au cours du suivi. Elles n'abordent pas la stratégie initiale de prise en charge, ni la prise en charge des événements aigus (crises, exacerbations, asthme aigu grave).

Il est proposé d'adapter le traitement en fonction de 2 éléments principaux :

- le degré de contrôle de l'asthme ;

## PNEUMOLOGIE

– le traitement de fond en cours.

### 3.1. Situation n° 1 : contrôle inacceptable de l'asthme

En cas de contrôle inacceptable de l'asthme tel que défini au paragraphe II.2, la prise en charge doit être améliorée. Dans un but didactique, les recommandations sont présentées en 3 étapes.

#### • 1<sup>re</sup> étape

S'assurer :

- qu'il s'agit bien d'un asthme. Cette question est particulièrement pertinente en l'absence de réversibilité de l'obstruction bronchique ;
- que l'observance du traitement actuel est satisfaisante ;
- que la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation est correcte.

#### • 2<sup>e</sup> étape

Rechercher et traiter :

- des facteurs aggravants : exposition allergénique, rhinite, tabagisme actif ou passif, médicaments (bêta-bloquants par exemple), exposition à des aérocontaminants, infection ORL, reflux gastro-œsophagien ;
- des pathologies associées : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque ;
- des formes cliniques particulières rares : aspergillose bronchopulmonaire allergique, vascularite de Churg et Strauss.

#### • 3<sup>e</sup> étape

Adapter le traitement de fond en fonction du traitement reçu jusque-là, et en particulier de la dose de corticostéroïde inhalé (CSI) selon les modalités ci-dessous.

Les doses de CSI sont définies dans le *tableau 2*.

i) Malades n'ayant pas de traitement de fond ou recevant exclusivement une corticothérapie inhalée :

Tableau 2. Doses journalières faibles, moyennes et fortes de corticostéroïde inhalé chez l'adulte, en µg/j.

	Doses « faibles »	Doses « moyennes »	Doses « fortes »
Béclométasone*	< 500	500-1 000	> 1 000
Budésonide	< 400	400-800	> 800
Fluticasone	< 250	250-500	> 500

\* Doses à diviser par 2 pour les spécialités QVAR® et NEXXAIR®.

– chez les malades n'ayant pas de traitement de fond, il est recommandé de débiter un CSI à dose moyenne. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, l'association d'un traitement additionnel (bêta-2 agonistes de longue durée d'action, antagonistes des récepteurs aux cystéinyleucotriènes théophylline et ses dérivés) est recommandée ;

– chez les malades sous CSI à dose faible ou moyenne, il est recommandé d'ajouter un traitement additionnel. Alternativement, la posologie du CSI pourra être augmentée. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI et d'ajouter un traitement additionnel ;

– chez les malades sous CSI à forte dose, il est recommandé d'ajouter un traitement additionnel.

Ces recommandations sont résumées dans le *tableau 3*.

ii) Malades ayant une corticothérapie inhalée et au moins un traitement additionnel :

– chez les malades sous CSI à dose faible et prenant un traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI ;

– chez les malades sous CSI à dose moyenne et prenant un traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI. Alternativement, un 2<sup>e</sup> traitement additionnel pourra être ajouté. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI et d'ajouter un traitement additionnel ;

– chez les malades sous CSI à dose forte et prenant un traitement additionnel, il est recommandé d'ajouter un 2<sup>e</sup> traitement additionnel. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, une corticothérapie orale peut être proposée ;

– chez les malades sous CSI à dose forte et prenant deux traitements additionnels, il est recommandé une corticothérapie orale qui sera probablement un traitement de longue durée. Alternativement, un 3<sup>e</sup> traitement additionnel pourra être ajouté.

Ces recommandations sont résumées dans le *tableau 4*. Le recours à la corticothérapie orale devra être évité, autant que possible, particulièrement chez l'adolescent. C'est notamment dans ces situations de choix thérapeutique difficile que le recours à un avis spécialisé peut être demandé.

Dans les cas où les symptômes sont fréquents et/ou la baisse du VEMS importante, l'augmentation du traitement de fond peut être associée initialement à une corticothérapie orale de courte durée (moins de 15 j, dose de 0,5-1 mg/kg/j), afin d'accélérer l'obtention du contrôle.

Tableau 3. Malades n'ayant pas de traitement de fond ou recevant exclusivement une corticothérapie inhalée.

Traitement de fond en cours	Nouveau traitement*	
	Option 1	Option 2
Aucun CSI	CSI à dose moyenne	CSI à dose moyenne + TA
Dose faible ou moyenne de CSI	Ajouter un TA	Augmenter la dose de CSI avec ou sans TA
Dose forte de CSI	Ajouter un TA	

CSI : corticostéroïde inhalé.

TA : traitement additionnel. Le terme « traitement additionnel » inclut les bêta-2 agonistes de longue durée d'action, les antagonistes des récepteurs aux cystéinyleucotriènes, la théophylline et ses dérivés (bamiphylline).

CO : corticothérapie orale. Le recours à la corticothérapie orale est rare chez l'adolescent.

\* Le choix entre les 2 options de traitement de fond dépendra de la fréquence des symptômes et de la fonction respiratoire (en particulier le VEMS post-bronchodilatateurs).



La durée des paliers thérapeutiques recommandée est de 1 à 3 mois. Cette durée dépend de la réponse clinique et fonctionnelle.

Dans certains cas particuliers, malgré un traitement maximal, un contrôle acceptable ne peut être obtenu. Ces cas relèvent d'un avis spécialisé.

### 3.2. Situation n° 2 : contrôle acceptable ou optimal de l'asthme

Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, la recherche du **traitement minimal efficace** pour maintenir un contrôle au moins acceptable, au mieux optimal, est recommandée. Chez l'adolescent, plus le patient est jeune, plus un contrôle optimal est souhaitable.

La durée des paliers thérapeutiques recommandée au cours de la décroissance du traitement de fond est en règle générale de **3 mois**. Aucune étude ne compare plusieurs durées de paliers.

La diminution des doses de corticothérapie inhalée peut se faire par paliers de 25-50 %. Aucune donnée ne permet de recommander un schéma précis d'arrêt des traitements additionnels.

Si des effets secondaires du traitement de fond sont notés ou si le malade est à risque de tels effets secondaires, une réévaluation plus fréquente du rapport efficacité/tolérance est recommandée.

**Cas particulier des patients asthmatiques traités par corticothérapie orale au long cours :** chez les malades recevant au départ une corticothérapie orale au long cours, la dose doit être diminuée très progressivement sous corticothérapie inhalée à forte dose et bêta-2 mimétique d'action prolongée. Les paliers peuvent être de l'ordre de 3 mois, et la durée totale du sevrage peut aller jusqu'à plusieurs années.

Tableau 4. Malades ayant une corticothérapie inhalée et au moins un traitement additionnel.

Traitement de fond en cours		Nouveau traitement*	
CSI	Nombre de TA	Option 1	Option 2
Dose faible de CSI	1	Augmenter la dose de CSI	
Dose moyenne de CSI	1	Augmenter la dose de CSI	Ajouter un 2e TA avec ou sans augmentation de la dose de CSI
Dose forte de CSI	1	Ajouter un 2e TA	CO
Dose forte de CSI	2	CO	Ajouter un 3e TA

CSI : corticostéroïde inhalée.

TA : traitement additionnel. Le terme « traitement additionnel » inclut les bêta-2 agonistes de longue durée d'action, les antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes, la théophylline et ses dérivés (bamiphylline).

CO : corticothérapie orale. Le recours à la corticothérapie orale est rare chez l'adolescent.

\* Le choix entre les 2 options de traitement de fond dépendra de la fréquence des symptômes et de la fonction respiratoire (en particulier le VEMS post-bronchodilatateurs).

Tableau 5. Fréquence des consultations (CS) et des EFR au cours du suivi des patients contrôlés, en fonction de la dose de corticostéroïde inhalé (CSI).

CSI	Consultations de suivi (mois)	EFR (mois)
Forte dose	3	3-6
Dose moyenne ou faible	6	6-12
Aucune	12	12 ou +

#### CALENDRIER DE SUIVI PRATIQUE

Le rythme de suivi proposé est donné à titre indicatif et doit être adapté à chaque cas particulier. Il ne tient pas compte par exemple des séances d'éducation thérapeutique, des consultations pour un événement intercurrent ou du rapprochement possible des consultations lors de la prise en charge initiale ou de modifications thérapeutiques.

#### 1. En période de contrôle acceptable ou optimal (tableau 5)

- **Patient recevant une corticothérapie inhalée à forte dose**
  - Minimum : consultation avec examen clinique incluant la mesure du DEP tous les 3 mois et EFR tous les 6 mois. Un avis spécialisé est à envisager.
  - Au mieux : consultation et EFR tous les 3 mois.
- **Patient recevant une corti-**

#### cothérapie inhalée à dose moyenne ou faible

- Minimum : consultation avec examen clinique incluant la mesure du DEP tous les 6 mois et EFR tous les ans.
- Au mieux : consultation et EFR tous les 6 mois.

#### • Patient ne recevant pas de traitement de fond

Examen clinique incluant le DEP tous les ans et si possible EFR.

#### 2. En période de contrôle inacceptable

##### • En cas de recours à une corticothérapie orale de courte durée

Consultation avec au minimum examen clinique incluant la mesure du DEP, et au mieux des EFR, dans la semaine suivant l'arrêt de la corticothérapie orale et 1 mois plus tard. Un avis spécialisé est à envisager.

##### • En l'absence de recours à une corticothérapie orale de courte durée

Consultation avec au minimum examen clinique incluant la mesure du DEP, et au mieux des EFR, dans les 1 à 3 mois suivant la modification thérapeutique.

#### 3. Adaptation du suivi en fonction des facteurs de risque

Il est recommandé de renforcer le suivi chez les patients à risque d'asthme aigu grave ou de mort par asthme et les patients ayant des exacerbations fréquentes, c'est-à-dire les asthmes difficiles à contrôler. Chez ces patients les mesures suivantes doivent être envisagées :

- consultations programmées après hospitalisation ;
- éducation thérapeutique structurée ;
- recherche rigoureuse et éviction des facteurs déclenchants (allergènes, tabac, toxiques domestiques et industriels) ;
- éventuellement, visite à domicile d'un conseiller en environnement intérieur. ■

# Lésions précancéreuses bronchiques diagnostic précoce par fluorescence et traitement

par le Professeur JM Vergnon et par le Docteur Marc Taulelle



Pr JM Vergnon,  
service de pneumologie  
et d'oncologie thoracique  
CHU de St Etienne



Dr Marc Taulelle  
unité de pneumologie  
hôpital privé  
«Les Franciscaines», Nîmes

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans les pays développés (1). Il est responsable de plus de un million de décès à travers le monde en 2001. Malgré des progrès significatifs au niveau de sa détection et de son traitement, le pronostic reste sombre. Moins de 15 % des patients diagnostiqués

survivent (2). La raison essentielle est un diagnostic à un stade trop avancé de la maladie. Le cancer bronchique évolue de manière silencieuse, la symptomatologie d'appel est souvent redoutablement banale et tardive. De ce fait, au moment du diagnostic, plus de deux tiers des patients présentent un envahissement ganglionnaire médiastinal ou des métastases (3). Le pronostic de l'affection dépend étroitement de la précocité du diagnostic. Ainsi, la survie à cinq ans des stades I est de près de 70 % mais si on différencie le stade plus limité, IA elle est de 90 %. Ces constatations incitent à faire le diagnostic au stade le plus précoce et constituent la base théorique du dépistage.

Au problème majeur de santé publique posé par la maladie, la société a répondu essentiellement par une politique d'incitation au sevrage tabagique. Ces efforts louables et nécessaires ne suffisent pas car un cancer bronchique sur deux est diagnostiqué chez un ex-fumeur.

Le dépistage a été relancé par le scanner spiralé qui a démontré d'une part sa supériorité par rapport à la radiographie thoracique et d'autre part qu'il était possible d'effectuer le diagnostic de la maladie à un stade précoce donc hautement curable (4,5,6). Le scanner est pertinent sur les lésions nodulaires périphériques mais ignore les lésions proximales dont la fréquence est loin d'être négligeable. D'autre part, le nombre important de lésions nodulaires mis en évidence n'est pas un problème trivial.

Les lésions infra cliniques proximales ne peuvent être diagnostiquées que par l'analyse cytologique de l'expectoration qui reste une technique peu développée en France ou par la fibroscopie bronchique. La mise au point de la fibroscopie en autofluorescence ouvre cependant des perspectives nouvelles.

## Le diagnostic :

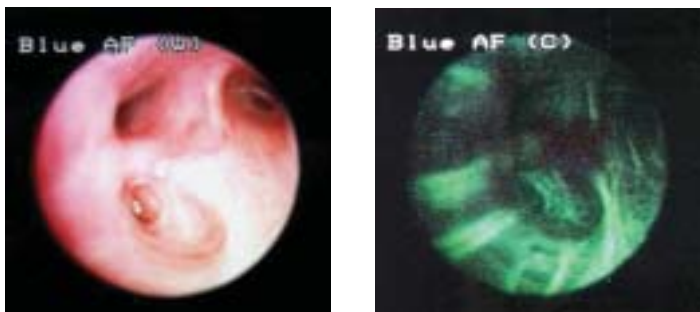
Il est maintenant bien établi que l'endoscopie bronchique conventionnelle n'est pas efficace dans le diagnostic des carcinomes in situ (7). Seulement 29 % des lésions sont visibles même pour un bronchoscopiste expérimenté.

L'autofluorescence bronchique a totalement modifié la donne. La technique dans ses débuts a nécessité l'injection de produits sensibilisants dont on connaît les inconvénients. Ce n'est qu'en 1990 que la technique prend un nouvel essor avec la mise à disposition de matériel utilisant les propriétés de fluorescence naturelle des tissus, sans injection de produit photosensibilisant. L'autofluorescence est liée à la présence de composés fluorophores au sein de la muqueuse bronchique. Ces fluorophores, après excitation par une lumière bleue réémettent de l'énergie sous forme lumineuse verte en revenant à leur état de base. Les lésions préneoplasiques modifient la fluorescence normale de 2 façons. D'abord, l'épaisseur et la structure de l'épithélium bronchique pathologique fait écran à la ré-émission lumineuse. De

plus les anomalies structurales et vasculaires de la muqueuse bronchique réduisent cette émission verte au profit du rouge. Le système Xillix-LIFE, mis au point par Stephen LAM est basé sur l'analyse de ces différences spectrales d'autofluorescence des muqueuses bronchiques normales et néoplasiques ou dysplasiques après illumination en lumière bleue (442 nm) à l'aide d'une source LASER. L'autofluorescence du tissu normal est émise dans le vert et amplifiée grâce à une caméra. Les lésions tumorales apparaissent en négatif dans le brun (8). Cette technique d'autofluorescence a été approuvée par L'US Food and Drug Administration comme méthode permettant de détecter les lésions précancéreuses bronchiques.

Ce n'est qu'en 1995 que ce système Xillix fut utilisé en France, à Rouen (Pr Luc Thiberville) et à Suresnes (Dr Michel Leroy).

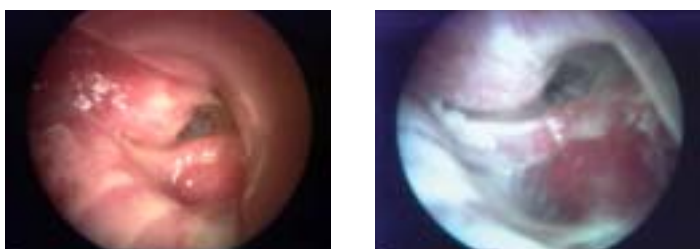
En 1999 deux nouveaux systèmes, plus simples d'utilisation le Pentax Safe 1000 et le D-light de Storz, font leur apparition. Ils inaugurent un éclairage par lampes au Xénon à la place de la source LASER. La lumière blanche émise est filtrée, ne laissant passer que la lumière bleue. Depuis cette époque, tous les appareils utiliseront ces lampes Xénon. Dans le système D-light, une partie de la lumière bleue est maintenue dans le signal de fluorescence faisant apparaître la lésion en bleu sur fond vert (figure 1). Ce système ainsi plus lumineux, associé à une caméra de petite taille et à très forte amplification fait rentrer



**Figures 1 a et b :**  
c a r c i n o m e  
" i n  
s i t u "  
l o b a i r e

l'autofluorescence dans l'ère moderne. En 2002, le système DAFE de Wolf modifie les habitudes en montrant les anomalies de la muqueuse en rouge sur fond gris-rosé (figure 2). Une nouvelle génération de Xillix, l'ONCO-LIFE vient d'apparaître. Dans ce système, la muqueuse normale émet toujours une fluorescence verte et la muqueuse

anormale une fluorescence rouge qui est amplifiée. Tous ces systèmes s'adaptent aux endoscopes fibrés. Mais très récemment, les vidéo-endoscopes se mettent aussi à la fluorescence avec le système SAFE-3000 (Pentax) alliant la qualité de l'image des vidéo-endoscopes à la détection en fluorescence à aussi rouge sur fond gris (figure 3).



**Figures 2 a et 2 b.**  
P a t i e n t  
a n t é c é-  
d e n t s  
d e



**Figures 3 a et b :**  
v i d é o

### Quelle est la prévalence de ces lésions précoces (Early Hilar Lung Cancer)?

On peut définir ce early hilar lung cancer (EHLC) comme une localisation précoce du cancer bronchique, infra clinique, siégeant au niveau de l'arbre bronchique proximal. Cette localisation est donc accessible à l'endoscopie bronchique et par voie de conséquence aux techniques curatives locales. La notion de EHLC a été définie par Watanabe en 1991 (9) sur la base d'études analysant la survie de patients dépistés à un stade infra clinique et radiologique par analyses cytologiques de l'expectoration. Les patients présentant un état dysplasique sur l'analyse de l'expectoration bénéficiaient d'un examen endoscopique permettant le diagnostic et la mise en route d'un traitement précoce et par voie de conséquence une meilleure survie. Il est difficile d'estimer la prévalence des formes proximales du cancer bronchique dans une population à risque. Il s'agit essentiellement de carcinomes épidermoïdes dont la fréquence décroît actuellement au profit des adénocarcinomes. Si on se réfère aux données statistiques nationales 21 850 cancers bronchiques ont été diagnostiqués en France en 1995. Les cancers épidermoïdes représentaient 52,6 % des cancers chez l'homme et 22,3 % chez la femme (10). Une étude pilote prospective évaluant le scanner spiralé et l'analyse cytologique de l'expectoration a été publiée récemment (11). Dans cette étude 17 % des cancers bronchiques dépistés avaient une expectoration positive et un scanner normal. Il s'agissait essentiellement de tumeur épidermoïde centrale. L'étude du NCI-Mayo lung project montre une prévalence de 20 % pour les tumeurs dépistées uniquement par l'expectoration le scanner étant normal (12). En fonction de ces résultats, on peut donc estimer la pré-

valence des cancers bronchiques proximaux radiologiquement occultes autour de 4 500 nouveaux cas par an dans notre pays. Ce chiffre est loin d'être mineur quand on connaît le pronostic de ces localisations tumorales qui sont pour la plupart diagnostiquées tardivement. Ce type de lésion précoce inclut en fait un large panel de tumeurs allant du cancer in situ au sens strict (20 %) au carcinome intramuqueux puis au carcinome invasif envahissant plus ou moins profondément le cartilage. A l'heure actuelle, la découverte d'une telle lésion procède plus du hasard que d'une stratégie ou procédure recherchant spécifiquement ce type de tumeur.

### Sensibilité et spécificité de l'autofluorescence bronchique.

Il est maintenant parfaitement démontré que l'endoscopie sous autofluorescence est plus sensible que l'endoscopie conventionnelle pour un facteur allant de 1,6 à 6,3 dans le diagnostic des lésions pré néoplasiques (13, 14). Si toutes les études convergent pour affirmer une amélioration de la sensibilité des endoscopies sous fluorescence, il est clair que cette amélioration se fait au prix d'une moindre spécificité. Cela se traduit par une augmentation dans les études du nombre de faux positifs ainsi que par une augmentation du nombre des biopsies. En effet, toute anomalie détectée par autofluorescence ne préjuge en rien de la nature histologique du défaut de fluorescence constaté au cours de l'endoscopie. Le manque de spécificité de la méthode est superposable aux performances du scanner dans le diagnostic des petits nodules pulmonaires (15). La grande sensibilité et le manque de spécificité caractérisent également d'autres outils de dépistage comme la mammographie, le dosage du PSA ou bien la recherche d'hémoglobine dans les selles.

### Indications et intérêt de l'endoscopie sous autofluorescence

Toute stratégie de dépistage ou de diagnostic précoce se heurte à la nécessité de définir les populations susceptibles d'en bénéficier. La détermination des populations à risque face au cancer bronchique demeure un problème crucial pour l'heure, non résolu. Un fumeur sur neuf est confronté à la maladie mais nous n'avons aucun critère pour le reconnaître. On peut cependant proposer l'endoscopie en autofluorescence dans les situations cliniques suivantes :

#### - Bronchopneumopathie chronique obstructive tabagique symptomatique

Il semble logique de proposer une endoscopie sous autofluorescence dans une telle situation. La plupart des études actuelles « ciblent » ce type de patient présentant un trouble ventilatoire obstructif apparaissant comme un facteur de risque indépendant du tabac (16). La découverte chez de tels patients d'une lésion intra muqueuse rend possible un traitement local efficace. Ceci est déterminant en cas d'insuffisance respiratoire interdisant une approche chirurgicale. Le projet SPORE (Specialized Program Of Research Excellence) initié par une équipe Nord Américaine de Denver (17) a défini la population à risque susceptible de bénéficier d'un dépistage intensif selon trois critères : le tabagisme supérieur à 30 paquets-année, le VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique et l'existence d'une dysplasie à la cytologie de l'expectoration. Sur les 2 500 patients ayant fait l'objet du dépistage, ceux qui répondaient aux critères définis plus haut, les deux tiers étaient porteurs de lésions endoscopiques (dysplasie modérée, sévère ou carcinome in situ). Actuellement, des études sont menées pour des populations dont le tabagisme est de 20 paquets-année sans trouble ventilatoire obstructif.

#### - Bilan initial d'une tumeur bronchique.

Dans cette situation la fluorescence bronchique s'adresse à la tumeur elle-même et à l'arbre bronchique homo et controlatéral.

En cas d'opérabilité limitée, cet examen permet de mieux discerner les contours de la tumeur apportant ainsi plus d'information au chirurgien. La cancérogénèse n'est pas localisée mais diffuse sur tout l'arbre bronchique, ce phénomène de cancérisation multi focal est nommé cancérisation en champs. Une étude étudiant la place de l'autofluorescence chez des patients devant être opérés a montré une localisation homo ou contro latérale dans environ 10 % des cas (18). Cette étude doit inciter à un travail plus large pour confirmer ce résultat. Cependant il paraît logique de proposer une endoscopie en autofluorescence chez de tels patients.

#### - Surveillance des tumeurs préalablement traitées (bronchiques ou ORL)

Ce type de patient devrait bénéficier d'une recherche systématique de lésions métachrones. Une étude récente a mis en évidence l'intérêt de la méthode dans une telle situation (19). Le risque relatif de développer un cancer reste élevé dans ce type de population (7 à 26 %) (20).

Toute stratégie de dépistage devrait associer le scanner spiralé et l'endoscopie sous autofluorescence. Cette association est logique, le scanner permettant la détection des lésions périphériques de petite taille et l'endoscopie en autofluorescence s'adressant aux localisations proximales. Une étude récente a d'ailleurs validé cette approche (21). Dans cette étude un taux de dépistage de 3,1 % a été obtenu par utilisation d'une stratégie combinant étude cytologique de l'expectoration, scanner et autofluorescence bronchique. L'étude portait sur des patients volontaires de plus de 50

ans fumeurs ou ex fumeurs. Ce résultat est remarquable et se compare favorablement avec le dépistage portant sur d'autres localisations tumorales. D'autres populations exposées à des substances cancérogènes en particulier l'amiante ont fait l'objet d'un dépistage ciblé permettant de valider une approche volontariste dans la recherche et la surveillance des lésions mise en évidence par l'autofluorescence (22).

#### La technique et ses limites

Les limites de la technique sont connues. L'inflammation de la muqueuse et toute cause d'hyperhémie rendent l'autofluorescence difficile voire impossible. Tout traumatisme sur la muqueuse qu'il soit direct ou secondaire à l'aspiration va créer un défaut de réflexion de la lumière. Ce qui est vrai pour un traumatisme dans l'immédiat l'est également pour un traumatisme ancien en particulier les biopsies réalisées au cours des endoscopies antérieures. C'est dire l'importance de la méthodologie dans la réalisation de l'acte : anesthésie locale rigoureuse pour éviter les secousses de toux, repérage précis des endroits faisant (ou ayant fait) l'objet de prélèvements biopsiques, aspiration prudente au large de la paroi bronchique sont autant de principes essentiels.

La gestion des biopsies réalisées doit être rigoureuse : numérotation des flacons en fonction de la topographie. L'interprétation des résultats nécessite un réel travail d'équipe avec l'anatomopathologiste ce qui constitue une heureuse nouveauté.

Une autre limite de la méthode est constituée par la spécificité des défauts de fluorescence en fonction de la nature histologique de la tumeur dépistée. Les lésions induisant un défaut d'émission sont souvent le fait de carcinomes épidermoïdes dont la topographie est fréquemment proximale. Les

anomalies de fluorescence sont moins fréquentes pour les adénocarcinomes (dont la fréquence augmente) pour une proportion de 38 % (17).

L'application des techniques d'autofluorescence ouvre de nombreuses perspectives :

- définir la population à risque susceptible de bénéficier des techniques de dépistage. Ainsi, une étude récente semble montrer que le nombre d'anomalies dépistées par autofluorescence serait un élément important prédictif du développement du cancer (23)

- localiser les lésions pré néoplasiques ouvre la voie à de futurs travaux visant à mieux comprendre la cancérogénèse. Cette démarche sous entend une synergie étroite entre le pneumologue et l'anatomopathologiste.

- Pouvoir localiser une lésion au stade micro invasif, curable endoscopiquement ouvre des perspectives nouvelles à des populations de malades qui étaient exclus du champ du dépistage (BPCO sévère non opérable, patients préalablement traités pour cancer...). L'autofluorescence permet de mieux définir les marges des tumeurs bronchiques et donc améliorer la balistique du traitement proposé.

L'autofluorescence et le scanner spiralé ont donc permis de relancer le débat sur le dépistage du cancer bronchique. L'approche combinée de ces deux techniques ouvre la voie à un espoir restant à confirmer par des études prospectives randomisées.

L'histoire naturelle du cancer bronchique continue à poser problème. Quels sont les mécanismes induisant la transformation des lésions pré néoplasiques vers le carcinome in situ? Quelle est la vitesse avec laquelle ce processus s'accomplit? Quels sont les marqueurs de l'agressivité des lésions détectées? L'étude morphologique suffit-elle?

Toutes ces questions méritent des réponses précises pour échafauder une conduite à tenir rigoureuse et logique.

### Le traitement :

La justification du traitement précoce du cancer bronchique est bien sûr la prévention des évolutions vers un stade plus invasif pour assurer un taux de guérison optimal. Ce traitement doit être proposé dès les stades « in situ » et même dès le stade de dysplasie sévère. En effet, au stade « in situ », en absence de traitement, l'évolution est presque constante vers le cancer invasif (24, 25) et une proportion importante de dysplasies sévères prend le même chemin (25,26). Les dysplasies légères à modérées font plutôt l'objet actuellement d'une simple surveillance. Le traitement du cancer bronchique au stade précoce peut utiliser 2 grands moyens: un abord chirurgical ou un traitement local.

Le traitement chirurgical paraît de prime abord le traitement de référence. Il devrait obtenir d'excellents résultats (supérieur à 80 %) comme pour les autres stades I. Les séries anciennes rapportaient des amputations larges, jusqu'à la pneumonectomie avec des résultats irréguliers de 50 à 91 % à 5 ans (27, 28) et de seulement 10 % à 10 ans dans l'un d'entre eux (27). Des séries plus récentes peuvent proposer des résections plus limitées (29,30, 31), mais montrent également des résultats décevants (30, 31). La survie à 5 ans est lourdement grevée par les décès de cause non néoplasique.

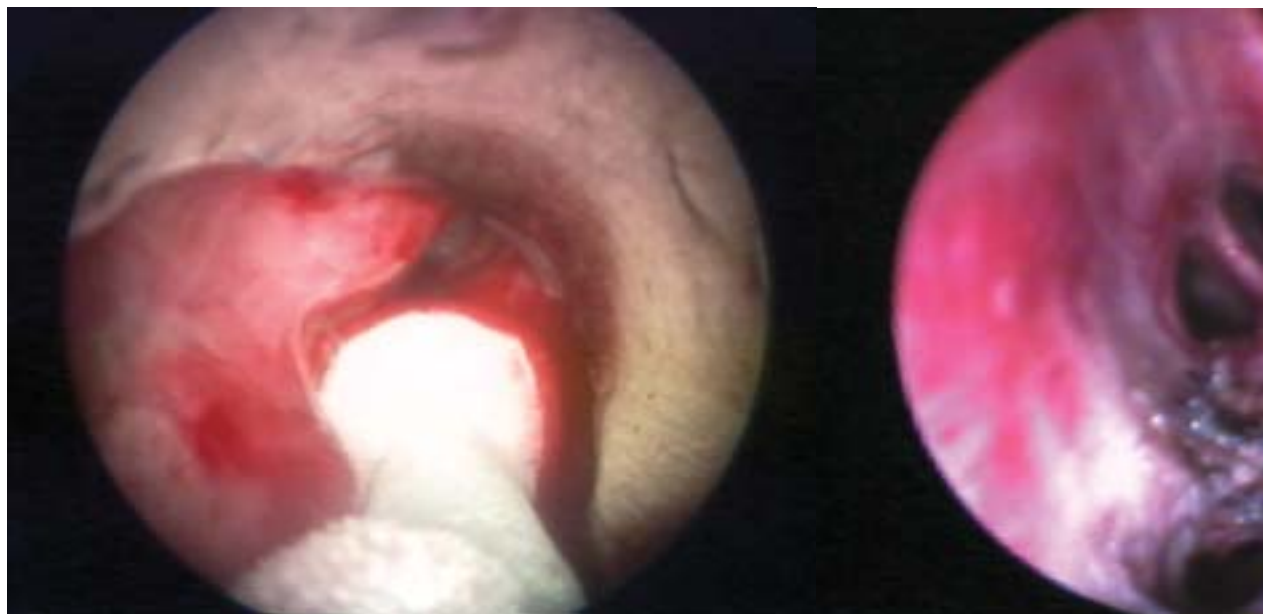
Les arguments pour le traitement chirurgical découlent de son caractère radical, de la vérification sur pièce de la profondeur de l'atteinte, et de la vérification par curage de l'absence d'atteinte ganglionnaire. Ce choix peut être critiqué sur de nombreux points. Une des caractéristiques de ces tumeurs comme on l'a vu plus haut est leur multifocalité (entre 10 et 20 % de tumeurs synchrones) avec un taux de tumeur métachrone de 4 à 5 % par an dans le suivi (32,33,34).

Ces caractéristiques poussent donc à une épargne maximale du parenchyme pulmonaire pour préserver les possibilités chirurgicales en cas de tumeur ultérieure plus invasive. Le terrain des patients particulièrement fragile limite l'approche chirurgicale. Le tabagisme constant induit de lourds antécédents cancéreux (cancérisation de champ) et une grande fréquence de BPCO. Ainsi dans un travail récent 40 à 50 % des patients avaient des antécédents de cancers ORL ou bronchique et la moitié une BPCO sévère (30). Dans un travail récent (35), ce chiffre était de 42 %. La recherche de l'atteinte ganglionnaire n'apparaît pas forcément nécessaire: elle est globalement très faible pour l'ensemble des cancers radio occultes (5 %) et est exclue pour des cancers de moins de 3 mm de profondeur et de moins de 1 cm d'extension en surface (36, 37, 38) ce qui est le cas des lésions « in situ » et micro-invasives. L'élément majeur en faveur de la chirurgie est l'analyse objective de l'extension en profondeur des lésions. Cet argument peut être contesté de 2 manières. Il existe une relation assez étroite entre extension en surface et en profondeur (36,37,38). Jusqu'à 1 cm d'extension en surface au niveau des gros troncs, les tumeurs ne pénètrent pas à plus de 3 mm. Les séries publiées de cancers traités endoscopiquement montrent des résultats curatifs satisfaisants alors même que l'évaluation en profondeur n'était basée que sur l'aspect endoscopique et tomodynamométrique et sur les biopsies bronchiques. Un tel résultat suppose que l'évaluation était donc correcte. L'échoendoscopie bronchique, dont la diffusion progresse, permet d'évaluer très précisément la pénétration d'une tumeur dans la paroi bronchique pour proposer ainsi le traitement le plus adapté (39,40) L'endoscopie interventionnelle est la seconde voie thérapeutique. Elle découle des critiques formulées pour la

chirurgie. Le cancer bronchique naît dans 60 % des cas au niveau des gros troncs bronchiques accessibles à l'endoscopie. L'augmentation de fréquence des adénocarcinomes, de localisation plus périphérique va cependant probablement réduire à moyen terme cet accès. L'abord endoscopique de premier intention est maintenant largement proposé aussi bien en France (41) qu'aux USA (42).

De façon globale, les lésions traitables doivent être de petite taille (<1,0 cm) bien limitées et entièrement visibles lors de l'endoscopie (33). Le traitement endoscopique de ces lésions impose d'une part une technique d'action volumique plus

qu'axiale pour agir en profondeur dans la paroi et d'autre part une technique qui épargne l'armature bronchique pour éviter tout risque de perforation et limiter le risque de sténose résiduelle. Parmi les méthodes disponibles que nous allons détailler, la cryothérapie, la thermocoagulation à haute fréquence, la photothérapie dynamique et la curiethérapie à haut débit répondent à ces objectifs. Le laser Nd-YAG d'action axiale et non sélective ne devrait pas être un bon candidat pour ces traitements. Néanmoins entre des mains très entraînées il peut donner d'excellents résultats. Sergio Cavaliere a en effet traité par laser 38 carcinomes in situ chez 28 patients. Dix



**Figures 4 :** 2 aspects de la cryothérapie d'un carcinome microinvasif de la lobaire supérieure droite, avec une sonde rigide. Il s'agit du patient de la figure 2.

## PNEUMOLOGIE

huit patients ont pu être suivis (médiane de 22 mois) sans récurrence de 24 tumeurs (43).

Enfin, les biopsies multiples à la pince ont donné parfois dans quelques observations isolées de bons résultats.

La cryothérapie se présente comme une méthode quasi idéale dans le traitement des lésions au stade précoce. Le froid produit par l'expansion brutale d'un gaz comprimé le protoxyde d'azote, entraîne une nécrose complète, sélective et retardée des cellules tumorales au sein de la paroi bronchique sans action négative sur le tissu collagène ou élastique et donc sans aucun risque de sténose ou de perforation (44). La profondeur d'action de 3 à 4 mm est suf-

fisante pour le traitement des lésions microinvasives. La méthode est peu onéreuse, sans effet secondaire notable et est applicable avec des sondes souples ou rigides. Néanmoins les sondes souples sont de flexibilité insuffisante pour l'accès aisé à certaines localisations apicales. Dans la série multicentrique française totalisant 35 patients et 44 lésions au stade précoce, 91 % des lésions étaient stérilisées à un an et 72 % à 3 ans (35). La figure 4 montre le traitement d'un carcinome microinvasif de la lobaire supérieure droite.

La thermocoagulation à haute fréquence est également une méthode très efficace. Peu onéreuse, d'action

immédiate, elle est servie par des sondes extrêmement souples de 2 mm passant dans tous les endoscopes. Ceux-ci doivent être isolés. Il est nécessaire d'utiliser la coagulation douce (30 W), des impacts brefs et non circonferentiels pour éviter les sténoses résiduelles (45, 46) car la méthode est non sélective et peut endommager l'armature cartilagineuse. La profondeur d'action de la méthode dépend de la puissance de la sonde et du temps de contact mais elle dépasse 3 mm après 5 secondes à 30 W. Cette méthode est maintenant largement diffusée depuis les travaux de l'équipe de Tom Sutedja (30,33, 45, 47, 48). Le contrôle tumoral est obtenu dans 80 % des cas environ. La méthode endoscopique fait jeu égal avec la chirurgie mais avec un coût trois fois moindre (30) La figure 5 illustre cette méthode à partir d'un carcinome micro-invasif de la lobaire inférieure droite.

La thérapie photodynamique est une méthode excellente mais coûteuse qui nécessite un double laser et des photosensibilisants. La concentration du photosensibilisant paraît plus intense dans le tissu tumoral ce qui permet un traitement un peu plus sélectif. La pénétration de la lumière atteint environ 5 mm et sa diffusion en surface permet le traitement de lésions un peu plus extensives qu'avec les 2 méthodes citées plus haut. Une sténose cicatricielle est possible avec une fibrose pariétale plus intense que celle observée après thermocoagulation (48). Le sensibilisant actuel de référence est le Photofrin®. De nombreux travaux ont été rapportés avec cet agent. En analyse type « evidence based medicine » la thérapie photodynamique est de ce fait la méthode de référence alternative à la chirurgie (42). L'analyse récente de la littérature (42) montre que la stérilisation de la tumeur est obtenue en moyenne dans 75 % des cas avec une récurrence locale dans 30 % des

cas. Certaines séries signalent un taux de récurrence à 2 ans qui dépasse 50 % (49, 50). Le problème est l'effet photosensibilisant prolongé 4 à 8 semaines du Photofrin® qui impose des protections contre la lumière vive pour cette période. D'autres photosensibilisants ont été proposés comme l'ALA (51) ou le Npe6 (52).

La curiethérapie à haut débit utilise une source d'Iridium 192 circulant dans un cathéter vecteur. Elle permet une irradiation efficace des parois bronchiques et des régions péribronchiques sur une épaisseur dépassant 1 cm. Habituellement 3 à 6 séances sont réalisées à une semaine d'intervalle sous fibroscope mais les méthodes de traitement (doses par séances, nombre de séances) sont différentes d'une équipe à l'autre (53,54). La méthode est onéreuse, peut entraîner des nécroses bronchiques, des hémoptysies ou des sténoses (53). Ces sténoses sont fréquentes malgré l'utilisation de manchons de protection (53,54) mais c'est la seule technique qui permet de traiter toute l'épaisseur de la paroi bronchique et au delà (lésions envahissant le cartilage et au delà). À ce stade, le risque d'extension ganglionnaire n'est pas négligeable et la méthode devrait être réservée alors aux patients inopérables. L'efficacité de la curiethérapie a été testée en action curative dans plusieurs séries (53,54,55). La comparaison des résultats avec les autres techniques endoscopiques est cependant difficile car ces séries compilent des lésions radiologiquement occultes mais aussi bien « in situ », microinvasives ou invasives. Néanmoins, le résultat à court terme est excellent (jusqu'à 95 % de contrôle) mais la survie à 2 ans reste là aussi modeste, 68 % à 2 ans par exemple même pour des cancers in situ dans la dernière publication de l'équipe Nancéenne (53).

En conclusion, le choix thérapeutique dans le cancer au stade précoce est conditionné

Scientifique



**Figures 5 a et b :** carcinome microinvasif infiltrant de la pyramide basale droite. Traitement par thermocoagulation : aspect initial et en fin de traitement.

par une affection souvent multifocale et récidivante, véritable maladie dégénérative diffuse de la muqueuse survenant chez des patients très fragiles. Dans ce contexte la chirurgie doit faire la place à l'endoscopie interventionnelle. Celle-ci

est guidée par une évaluation précise de l'extension en surface et en profondeur grâce à l'autofluorescence et à l'échoendoscopie. Des méthodes simples comme la cryothérapie ou la thermo-coagulation obtiennent

d'excellents résultats immédiats (>80 %) sur des lésions superficielles. La photothérapie dynamique et surtout la curi-thérapie peuvent traiter des lésions plus invasives (>3 mm d'extension) mais avec une tolérance, une complexité et

un prix totalement différents. Toutes ces méthodes, y compris la chirurgie impose un contrôle régulier et prolongé (tous les 6 mois et au moins 5 ans) de l'arbre bronchique pour dépister l'apparition d'une tumeur métachrone. ■

## Bibliographie

- Parkin DM, Pisani P. Screening for lung cancer. *Cancer treat Rev* 1996; 86: 21-8.
- Fry WA, Mende HR, Winchester DP. The national cancer data base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1947-55.
- Ilhde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1434-41.
- Henschke CL, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354(9173): 99-105.
- Henschke CL, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92(1): 153-9.
- Swensen SJ, JettJR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4): 508-13.
- Woolner LB. Pathology of cancer detected cytologically in: Atlas of Early Lung Cancer: National Institutes of Health, US. Department of Human Health and Services. Tokyo: Igaku-Shoin, 1983; 107-213.
- Hung MD, Lam S et al. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Lasers Surg Med* 1991; 11: 99-105.
- Watanabe LB, Shimizu J, Oda M et al. Early hilar lung cancer; its clinical aspect. *J Surg Oncol* 1991; 48: 75-80.
- Zélicourt M, Detournay B, Comte S, Stockemer V. Epidémiologie et coût du cancer du poumon en France. *Bull Cancer* 2001; 88(8): 753-8.
- Karl-Matthias Depperman. Lung cancer screening- Where we are in 2004. *Lung Cancer* 45 Suppl. 2 (2004) S39-S42.
- Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549-54.
- Lam S, MacAulay C, Le Riche J, et al. Early localization of bronchogenic carcinoma. *Diag Ther Endosc* 1994; 1: 75-8.
- Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions and autofluorescence bronchoscopy. *Chest* 2002; 122: 1902-8.
- Henschke CL, Mc Cauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early detection lung project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
- Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 512-518.
- Wilbur A. Franklin MD. Premalignant Evolution of Lung Cancer. *Chest* 2004; 125: 90S-94S.
- Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, et al. Synchron roentgenographically occult lung carcinoma in patients with respectable primary lung cancer. *Chest* 2000; 117: 779-85.
- Weigel TL, Kosco PJ, Dacic S, et al. Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 967-70.
- Arifa Pasic, Postmus PE, Sutedja TG. What is early lung cancer? A review of the literature. *Lung Cancer* 2004; 45: 267-277.
- Mc William A, Mayo J, Mac Donald S, et al. Lung cancer screening- a different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1167-73.
- Paris C, Benichou J, Saunier F, et al. Smoking status, occupational asbestos exposure and bronchial location of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40: 17-24.
- Pasic A, Vonk-Noordegraaf A, Risse EHJ, et al. Multiple suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients. *Lung Cancer* 2003; 41: 295-301.
- Venmans BJW, Van Boxem TJM, Smit EF, et al. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest* 2000; 117: 1572-6.
- Bota S, Auliac JB, Paris C, Métayer J, Sesboué R, Jouvot G, Thiberville L. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1688-1693.
- Moro-Sibilot D, Fievet F, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverrière MH, Brambilla E Brambilla C. Clinical prognostic indicators of high-grade pre-invasive bronchial lesions. *Eur Respir J* 2004; 24: 24-29.
- Woolner L B, David E, Fontana R S et al. In situ and early invasive bronchogenic carcinoma: Report of 28 cases with postoperative survival data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 275 - 90.
- Mason M K, Jordan J W. Outcome of carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1982; 37: 453 - 56.
- Nagamoto N, Saito Y, Sato M, et al. Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17: 1234 - 43.
- Pasic A, Broks HAP, Vonk Noodegraaf A, Paul RMA, Postmus PE, Sutedja TG. Cost-effectiveness of early interventions: comparison between intraluminal bronchoscopic treatment and surgical resection for T1N0 lung cancer patients. *Respiration* 2004; 71: 391-396.
- Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno G. Five year survival and later outcome of patients with X-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer* 2000; 30: 1-7.
- Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sanderson DR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolo PC, Piehler JM, Taylor WF. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 453-466.
- Van Boxem TJ, Venmans BJ, Postmus PE, Sutedja TG. Curative endobronchial therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Journal of bronchology* 1999; 6: 198-206.
- Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Roufousse C, Sculier JP, Ninane V. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest* 2000; 117: 779-785.
- Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon J-M. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26-31.
- Nagamoto N, Saito Y, Ohta S et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 1009 - 13.
- Nagamoto N, Saito Y, Sato M et al. Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1234-1243.
- Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K et al. Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer* 1994; 74: 3113-3117.
- Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S et al. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of trachéo-bronchite tumor invasion. *Chest* 1999; 115: 1500-1506.
- Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assesment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 832-837.
- Vergnon JM, Vaylet F. Endoscopie interventionnelle In: Standards, options et recommandations (SOR) 13, John Libbey Eurotext: cancer bronchopulmonaire non à petites cellules 2002 p 154-162.
- Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176S-180S.
- Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C. Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheo-bronchial tumors. *Journal of bronchology* 2002; 9: 90-95.
- Vergnon JM, Mathur P. Cryotherapy In *Interventional bronchoscopy. Progress in Respiratory research vol 30, 1999, CT Bolliger editor, S. KAR-GER AG.*
- Van Boxem TJM, Westerga J, Venmans BJW et al. Tissue effects of bronchoscopic electrocautery. bronchoscopic appearance and histologic changes of bronchial wall after electrocautery. *Chest* 2000; 117: 887-91.
- Verkindre C, Brichet A, Maurage CA et al. Morphological changes induced by extensive endobronchial electrocautery. *Eur Respir J*. 1999; 14: 796-99.
- Van Boxem T, Venmans B, Schramel F, Van Mourik J, Golding R, Postmus P, Sutedja T. Radiographically Occult Lung Cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: A pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 1998; 11: 169-172.
- Van Boxem AJM, Westerga J, Venmans BJW, Postmus PE, Sutedja G. Photodynamic therapy, Nd-YAG laser and electrocautery for treating early-stage intraluminal cancer: which to choose? *Lung Cancer* 2001; 31: 31-36.
- Kato H. Photodynamic therapy for lung cancer - A review of 19 years' experience. *J Photochem Photobiol B: Biology* 1998; 42: 96-99.
- Hayata Y, Kato H, Konaka C, Okunaka T. Photodynamic therapy (PDT) in early stage lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9: 287-294.
- AwadhN, MacAulay C, Lam S. detection and treatment of superficial lung cancer by using delta-aminolevulinic acid: a preliminary report. *Journal of bronchology* 1997; 4: 13-17.
- Kato H, Furukawa K, Sato M et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-l-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2003; 42: 103-111.
- Lorchel F, Spaeth D, Scheid P, Aletti P, Thariat J, Peiffert D. Curietherapie à haut débit de dose exclusive: un traitement curatif pour les petites tumeurs T1N0 invasives et «in situ» endobronchiques. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 515-520.
- Taulelle M, Chauvet B, Vincent P, Félix-Faure C, Buciarelli B, Garcia R, Brewer Y, Reboul F. High dose rate endobronchial brachytherapy: results and complications in 189 patients. *Eur Respir J* 1998; 11: 162-168.
- Perol M, Calliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, Ardiet JM. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose rate brachytherapy. *Chest* 1997; 111: 1417-1423.

# traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) par orthèse d'avancée mandibulaire

par le Dr Bernard Fleury, centre d'évaluation et de traitement des troubles du sommeil,  
service de pneumologie - hôpital Saint-Antoine / APHP



Dr Bernard Fleury

## Introduction

Le SAOS est caractérisé par des occlusions itératives des voies aériennes supérieures (VAS) survenant durant le sommeil. Il doit être considéré comme un réel problème de santé publique. Sa prévalence est élevée, environ 3 % de la population adulte (1), et ses conséquences multiviscérales potentiellement graves. La somnolence diurne excessive est la complication la plus anciennement connue et la plus handicapante pour les patients. Elle est aussi la plus dangereuse pour la collectivité en raison du risque d'accidents qui lui sont imputables (2). Plus récemment, les études de cohortes menées aux Etats Unis ont montré que le SAOS est un des facteurs du risque cardiovasculaire (3). Il est donc important de diagnostiquer et traiter le SAOS précocement.

Les outils du diagnostic se sont simplifiés ce qui permet la diffusion de la prise en charge du SAOS en pratique pneumologique quotidienne. Les traitements restent essentiellement mécaniques et dans une moindre mesure chirurgicaux. La ventilation en pression positive continue (VPPC) s'est progressivement imposée comme le traitement de référence de cette maladie. Bien qu'associée à une observance globale assez remarquable pour un traitement chronique, la VPPC est progressivement abandonnée par 30 à 35 % des patients (4). Il est donc indispensable de disposer d'une alternative thérapeutique à la VPPC. Une solution chirurgicale, est souvent souhaitée par les patients. La chirurgie vélaire n'est aujourd'hui proposée qu'à de rares patients, peu sévères, non obèses et ne présentant à l'état de veille qu'un obstacle vélopalatin. La chirurgie d'avancée bi-maxillaire reste réservée à des patients présentant un tableau sévère, refusant la VPPC, ayant une rétrusion mandibulaire, conscients des modifications morphologiques et des complications possibles liées à cette chirurgie.

L'Orthèse d'Avancée Mandibulaire (OAM) représente l'alternative mécanique à la VPPC. C'est un traitement classique de l'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS). En 1934, Pierre Robin recommande l'emploi d'une orthèse mono-

bloc visant à antérioriser la mandibule afin d'élargir les VAS des enfants micrognates (5). Cinquante ans plus tard, Cartwright étend l'indication de ce traitement intra oral au SAOS (6). La remarquable efficacité de la VPPC, la nécessité d'une approche multidisciplinaire pour la mise en place de l'OAM, l'absence de standardisation de la techniques de sa fabrication et de sa mise en place, l'absence d'orthèses « industrielles » facilement disponibles ont sans doute retardé la diffusion de cette approche thérapeutique. Elle est pourtant séduisante. Moins contraignante que la VPPC elle pourrait être proposée aux patients refusant ce traitement de référence, particulièrement aux patients peu sévères si difficiles à convaincre de la nécessité d'un traitement au long cours. Pour les patients sévères en échec de VPPC, elle pourrait servir d'étape préparatoire à une chirurgie maxillaire en donnant une indication sur le niveau d'avancée mandibulaire efficace. Ce traitement a cependant des limites dans son efficacité et ses indications qui doivent être analysées soigneusement.

## Evaluation de l'efficacité de l'orthèse d'avancée mandibulaire

De nombreuses séries de patients traités par OAM ont été

publiées durant ces 10 dernières années. Toutes ont conclu à une efficacité, variable mais réelle, de ce traitement. En 1999, Pancer et coll (7) analysant la littérature publiée à cette date concluaient à un taux d'efficacité moyen de 53 %. Mais, tout comme ce fut le cas pour la VPPC, les résultats encourageants de ces études descriptives devaient être confirmés par des études à la méthodologie rigoureuse comparant l'effet d'une OAM à celui d'un placebo ou du traitement de référence, la VPPC. Metha et coll (8) ont montré l'absence de bénéfice clinique et d'amélioration polysomnographique lors du port d'une gouttière placebo (sans avancée mandibulaire) par des patients apnéiques. A l'opposé ils ont observé une disparition des symptômes et une amélioration significatives des paramètres polysomnographiques, chez 62.5 % de ces mêmes patients lors du port de l'orthèse en position d'avancée mandibulaire. Plus récemment, Gotopoulos et al ont rapporté une amélioration significative des données cliniques (somnolence, ronflement, qualité du sommeil en particulier) lors du port régulier d'une OAM. Cette amélioration n'a pas été observée après une période équivalente d'utilisation d'une « orthèse placebo » (9). Lorsque l'efficacité de l'OAM est comparée à celle de la VPPC, sans



OAM utilisant des bielles de Herbst

Orthèse AMC



Figure 1 : Exemples d'OAM titrables



Figure 2 : Orthèse de titration expérimentale hydraulique

surprise, la VPPC est la plus souvent efficace. Les études descriptives nous préparaient à cette conclusion. Cependant, au sein des populations étudiées, il existe toujours une sous population de patients « répondeurs » à l'OAM qui obtiennent avec ce traitement des résultats aussi satisfaisants qu'avec la VPPC, bons résultats tant cliniques que polysomnographiques. Il semble que l'efficacité de l'OAM soit plus grande chez les patients les moins sévères et/ou ayant un poids peu éloigné de leur poids théorique. Cependant, il faut garder à l'esprit deux points importants : d'une part, l'OAM peut être efficace chez des patients sévères et d'autre part la majorité des patients préfèrent le traitement par OAM à celui par VPPC ce qui peut faire espérer une meilleure adhérence au long cours (10-12).

Par ailleurs, certains paramètres indépendants du patient peuvent être évoqués pour expliquer la variabilité de la réponse à ce traitement selon les études publiées à ce jour. Tout d'abord, il n'y a pas de standardisation dans la conception des orthèses. Pour illustrer ce point rappelons que Loube en 1997 recensait 25 types d'OAM différents aux Etats Unis (13). Ainsi, les OAM utilisées dans les études ayant testé l'efficacité du principe d'avancée mandibulaire sont souvent différentes dans leurs caractéristiques et indirectement leur tolérance. Par ailleurs, alors qu'il est évident pour tous que l'efficacité de la VPPC est obtenue à des niveaux de pression différents selon les patients (principe de la titration), beaucoup d'études consacrées à l'OAM ont été réalisées à un niveau prédéfini d'avancée mandibulaire, identique pour tous les patients. Pourtant, un effet dose « avancée mandibulaire-réduction de l'IAH » a été clairement mis en évidence

(14). L'avancée mandibulaire efficace doit donc être déterminée au cours d'une procédure d'avancée progressive et contrôlée utilisant des OAM le permettant (exemples sur la figure 1). De Almeida et al ont montré la réduction progressive de l'index d'apnées-hypopnées (IAH) lors de l'avancée mandibulaire en réalisant une polysomnographie à chaque pas d'avancée (15). Pour notre part nous avons rapporté qu'il est possible, au moins expérimentalement, de déterminer l'efficacité d'une OAM au cours d'un enregistrement polysomnographique (16). Cette approche est basée sur le principe du déplacement des gouttières sous l'impulsion d'un petit vérin hydraulique remplaçant durant une nuit les barrettes latérales reliant les deux arcades dentaires de l'OAM (figure 2). Si on ne dispose pas d'un laboratoire de sommeil, cette titration peut être réalisée en ambulatoire sur plusieurs semaines. Il faut alors en ajuster l'avancée mandibulaire par une analyse qui associe des indicateurs subjectifs (somnolence, ronflement, confort), facilement obtenus par l'interrogatoire du patient, et l'oxymétrie (recueil de l'index de désaturation). Nous avons évalué l'intérêt de cette approche au sein d'une population de patients ayant un SAOS important (IAH moyen de 46/h) et refusant la poursuite d'un traitement par VPPC. Ces données ont été recueillies à chaque pas d'avancée mandibulaire (1 mm par semaine). La combinaison des critères cliniques et oxymétriques s'est révélée nécessaire. Dans 20 % des cas nous avons dû poursuivre l'avancée malgré la normalisation de l'oxymétrie car il persistait un ronflement et à l'opposé dans 25 % des cas la décision d'avancée a été prise malgré la disparition des symptômes car il persistait des désaturations (>10/h). Par ce pro-



Figure 3 : Nombre insuffisant de dents, usure dentaire et parodontopathie



Figure 4 : Parodontopathie



Figure 5 : Usure dentaire excessive.

cédé, nous avons obtenu 63,6 % de réponse considérées comme complètes (disparition des symptômes associée à un IAH sous OAM < 10/h) et 18,2 % de réponse considérées comme incomplètes (disparition des symptômes et réduction de l'IAH de plus de 50 % de sa valeur initiale), après en moyenne 4 avancées au delà d'une position mandibulaire correspondant à 80 % de la protrusion mandibulaire maximale active (17). Ces constatations nous incitent à préconiser une stratégie de titration basée sur la clinique et un enregistrement objectif de la ventilation durant le sommeil (ici la SaO<sub>2</sub>). L'avancée mandibulaire peut être initialement poursuivie jusqu'à la disparition des symptômes puis éventuellement continuée sur les données de l'enregistrement nocturne. Au terme de la procédure une polysomnographie doit être impérativement réalisée.

#### Action de l'OAM sur les voies aériennes supérieures

Les résistances des voies aériennes diminuent significativement lors de l'avancement passif de la mandibule d'un sujet éveillé (18). Cette diminution des résistances est liée à un élargissement pharyngé, particulièrement vélopharyngé, bien visualisé chez le sujet éveillé par une céphalométrie ou un scanner des VAS (19). Cet effet purement mécanique de l'OAM sur les VAS a été également mis en évidence chez le sujet anesthésié et curarisé (20). Dans cette condition expérimentale, un élargissement des VAS (vélo et hypopharyngé) est visualisé par une endoscopie des voies aériennes et une diminution de la pression de fermeture des VAS y est associée. La baisse de la com-

pliance des VAS sous OAM a également été retrouvée chez le sujet endormi (21). L'explication de ce dernier phénomène n'est pas encore parfaitement établie. Une diminution de la compliance vélaire, due à la mise en tension du palais mou lors de l'avancée mandibulaire (étroite imbrication des muscles vélaire et linguaux) pourrait participer à cet accroissement de la stabilité des VAS. L'hypothèse d'une stimulation réflexe des muscles dilateurs pharyngés liée à l'introduction d'un dispositif intra oral peut également être soulevée mais doit être évaluée.

#### Contre indications de l'OAM

Un mauvais état parodontal, un nombre insuffisant de dents ou une usure dentaire très importante, sur lesquelles l'OAM ne pourrait se positionner, sont des contre indication (figures 3, 4, 5) qui ne pourraient être levées que par le traitement parodontal et/ou la pose d'implants. Certaines pathologies de l'articulation temporomandibulaire, luxation chronique ou athrose condylo-temporale, par exemple, sont une contre indication au traitement. Une étude française récente rapporte un taux de 34 % essentiellement en raison d'un nombre insuffisant de dents mais la fréquence des contre indications dépendra bien évidemment de la patientelle du médecin prescripteur (22).

#### Conséquences sur l'articulation temporomandibulaire et la denture

La crainte de léser l'articulation temporomandibulaire ou de déplacer certaines dents a certainement conduit beaucoup d'auteurs à limiter l'avancée mandibulaire (23). La titration telle que nous la préconisons

abouti à des avancées mandibulaires importantes (jusqu'à 120 % de la protrusion maximale active). De Almeida et coll rapportent des avancées identiques aux nôtres et ils n'ont pas observé de lésion de l'articulation temporomandibulaire sur une IRM réalisée après 12 mois de traitement en moyenne (15). Par contre, plusieurs études rapportent un effet sur les dents. Au long cours, une bascule des incisives maxillaires et mandibulaires été rapportée. Elle est la conséquence de la tension exercée à ce niveau par l'orthèse. Cependant, l'évolutivité de cette bascule n'est pas évaluée. Christopher Pantin (23) ou Karsten Fritsch (24) considèrent que ces anomalies ne doivent pas faire arrêter le traitement. Par contre, elles impliquent qu'il est indispensable d'évaluer l'état dentaire et de l'articulation temporomandibulaire par un spécialiste (dentiste, orthodontiste, stomatologue, occlusodontiste). Seul ce spécialiste est habilité de par sa formation à autoriser le port de l'orthèse et à en dépister les conséquences dentaires et articulaires éventuelles lors de visites au moins annuelles (25).

### En conclusion

L'OAM est un apport réel dans l'arsenal thérapeutique du SAOS. Sa mise en place nécessite la collaboration du praticien du sommeil avec un odontologue. Le niveau d'avancée mandibulaire optimum doit être déterminé au cours d'une procédure de titration. Cette avancée mandibulaire contrôlée peut être aisément réalisée en routine en se basant sur des critères cliniques couplés à une oxymétrie. L'efficacité du traitement doit toujours être confirmée par une polysomnographie. Les éventuelles conséquences dentaires doivent être recherchées par un examen odontologique régulier. ■

## Bibliographie

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *New Eng J Med* 1993; 328:1230-35
2. Howard ME, Dasai AV, Grunstein RR, Hukins G, Armonstrong JG, Joffe D, Swann P, Campbell DA, Pierce RJ. Sleepiness, sleep disordered breathing and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1014-21
3. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003;16:236-9.
4. Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, Lebeau B, Guilleminault C. Objective patient compliance in long-term use of nCPAP. *Eur Respir J* 1996;9:2356-9.
5. Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypoplasia of the mandible. *Am J Dis Child* 1934; 48:541-7
6. Cartwright RD, Samelson CF. The effects of a nonsurgical treatment for obstructive sleep apnea: the tongue-retaining device. *JAMA* 1982; 248: 705-9
7. Pancer J, Al-Faifi S, Al-Faifi M, Hoffstein V. Evaluation of variable mandibular advancement appliance for treatment of snoring and sleep apnea. *Chest* 1999;116(6):1511-8.
8. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1457-61.
9. Gostopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 743-8.
10. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109(5):1269-75.
11. Clark GT, Blumenfeld I, Yoffe N, Peled E, Lavie P. A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109(6):1477-83.
12. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, Pierce J. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am j respir Crit Care Med* 2004; 170:656-64
13. Loube MD, Strauss AM. Survey of oral appliance practice among dentists treating obstructive sleep apnea patients. *CHEST* 1997; 111:382-6.
14. Kato J, Isono S, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, Tanzawa H, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2000;117:1065-72.
15. de Almeida FR, Bittencourt LR, de Almeida CI, Tsuiki S, Lowe AA, Tufik S. Effects of mandibular posture on obstructive sleep apnea severity and the temporomandibular joint in patients fitted with an oral appliance. *Sleep* 2002;25:507-13.
16. Petelle B, Vincent G, Gagnadoux F, Rakotonanahary D, Meyer B, Fleury B. One-night mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1150-3.
17. Fleury B, Rakotonanahary D, Petelle B, Vincent G, Pelletier-Fleury N, Meyer B, Lebeau B. Mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea. Optimization of the procedure by combining clinical and oximetric parameters. *Chest* 2004; 125:1761-7.
18. Lorino AM, Maza M, d'Ortho MP, Coste A, Harf A, Lorino H. Effects of mandibular advancement on respiratory resistance. *Eur Respir J* 2000; 16:928-32.
19. Gale DJ, Sawyer RH, Woodcock A, Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliance enlarge the airway in patient with obstructive sleep apnea? A prospective computerized tomographic study. *Eur J Orthod* 2000; 22: 159-68
20. Isono S, Tanaka A, Sho Y, Konno A, Nishino T. Advancement of the mandible improves velopharyngeal airway patency. *J Appl Physiol* 1995;79(6):2132-8.
21. Ng TA, Gostopoulos H, Qian J, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 238-41
22. Petit F X, Pépin JL, Bettega G, Sadek H, Raphael B, Lévy P. Mandibular advancement devices. Rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 274-8.
23. Pantin C C, Hillman DR, Tennant M. Dental effects of an oral device to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 237-40.
24. Fritsch K M, Iseli A, Russi E W, Bloch KE. Side effects of mandibular advancement devices for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 813-8.
25. Lesclous P, Dersot JM, Valentin C. Traitement par orthèse des syndromes d'apnée obstructive du sommeil: une indispensable coopération. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 689-92.

# thérapeutiques biologiques ciblées du cancer bronchique non à petites cellules

par le Dr Maurice Pérol,  
service de pneumologie - hôpital de la Croix-Rousse, CHU Lyon



Le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) a enregistré certains progrès durant ces dix dernières années : amélioration du ratio efficacité - tolérance de la chimiothérapie pour les stades métastatiques, progrès stratégiques d'association de la chimiothérapie à la radiothérapie dans les formes localement avancées inopérables [1] et à la chirurgie pour les formes opérables [2], permettant l'obtention d'un gain de survie non négligeable de par la fréquence du CBNPC qui concerne annuellement 20 000 personnes en France. Le pronostic demeure cependant redoutable, avec une survie à 5 ans toutes formes confondues de l'ordre de 15%. Ainsi, la survie des patients atteints de CBNPC métastatiques n'excède-t-elle pas 35% à 40% un an après le diagnostic [3] malgré le développement des cytotoxiques de troisième génération. Il est peu probable que ce pronostic puisse être sensiblement amélioré par les thérapeutiques classiques, d'où la notion de plafonnement thérapeutique actuel.

Parallèlement, la connaissance de la biologie de la cellule tumorale et des mécanismes de l'oncogénèse s'est considérablement accrue, permettant l'individualisation de cibles moléculaires pour des traitements dont l'objectif est dans la cellule tumorale le blocage d'une ou plusieurs voies impliquées dans la carcinogénèse et la croissance tumorale. Ces perspectives ont fait naître un espoir considérable à la fin des années 1990 ; au début de l'année 2005, les avancées enregistrées demeurent cependant modestes, amenant à reconsidérer les modalités de développement de ces nouvelles thérapeutiques.

## I- Définition et sites d'action des thérapeutiques biologiques ciblées

La meilleure compréhension des mécanismes conduisant à la transformation et au développement des cellules tumorales, comme à l'acquisition des propriétés leur conférant un avantage de croissance et de survie, a conduit à la caractérisation de très nombreuses cibles potentielles pour des traitements ainsi dénommés thérapeutiques biologiques ciblées. Le terme de traitement ciblé peut s'envisager à l'échelon de la cellule (drogues ciblant un élément particulier de la cellule cancéreuse qui la différencie d'une cellule normale) comme à celui de l'organisme, ces drogues étant dirigées essentiellement contre les cellules tumorales en épargnant les cellules normales, d'où une toxicité présumée faible. Ces thérapeutiques peuvent être schématiquement classées selon

leur site d'action au niveau de la cellule cancéreuse et de son environnement ; nous distinguerons ainsi dans cette brève revue les drogues agissant sur les voies de la prolifération cellulaire tumorale (transmission d'un signal depuis l'extérieur de la cellule jusqu'à son noyau par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires, de voies intracellulaires de transduction de ce signal au noyau et de molécules intervenant directement sur le cycle cellulaire), les drogues visant à restaurer les mécanismes de l'apoptose, les thérapeutiques intervenant sur l'angiogénèse tumorale, et des traitements ciblant la cyclo-oxygénase 2. Nous développerons principalement les traitements ciblant l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) et l'angiogénèse, qui sont les plus susceptibles de modifier prochainement la prise en charge des CBNPC. Ces différents traitements peuvent être constitués par de petites molécules pénétrant à l'intérieur de la cellule et inhibant spécifiquement une activité enzymatique, des anticorps monoclonaux ou des oligonucléotides antisens hybridant spécifiquement l'ARN messager de la cible, bloquant ainsi le processus de traduction et de synthèse de la protéine ciblée.

## II- Revue des thérapeutiques ciblées du CBNPC

### A- Traitements agissant sur les voies de la prolifération cellulaire tumorale.

#### 1- Action sur les récepteurs transmembranaires.

**a- Récepteur de l'EGF (EGFR).**  
L'EGFR (HER-1) fait partie

d'une famille de 4 récepteurs transmembranaires (HER-1, HER-2, HER-3 et HER-4), constitués d'un domaine extracellulaire fixant un ligand (dont l'EGF et le TGF $\alpha$  pour l'EGFR), d'une partie transmembranaire et d'un domaine intracellulaire doué d'une activité tyrosine-kinase. L'activation de l'EGFR par la fixation de son ligand conduit après dimérisation à l'autophosphorylation du domaine intracellulaire, responsable de l'activité tyrosine-kinase qui permet l'activation de plusieurs voies de transduction d'un signal de prolifération et de survie cellulaire vers le noyau. L'EGFR constitue ainsi une cible prioritaire des biothérapies. La surexpression ou l'amplification de l'EGFR dans le CBNPC ont été rapportées avec une fréquence variable (40 à 80% des tumeurs testées) selon la technique employée avec une signification pronostique inconstante. Deux modalités d'inhibition de l'EGFR ont été développées : la première au niveau du domaine extracellulaire du récepteur par des anticorps monoclonaux empêchant la fixation du ligand, la seconde par inhibition de l'activité tyrosine-kinase du domaine intra-cellulaire conduisant au blocage de l'activation des voies d'aval de la transduction du signal.

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 à 90% d'origine humaine, capable d'inhiber par liaison spécifique avec l'EGFR les voies de transduction du signal cellulaire induit par l'EGFR. Son effet apparaît cytostatique en monothérapie ; son développement a été principalement effectué en combinaison avec la radiothérapie dans

les cancers ORL et avec la chimiothérapie dans les cancers coliques avec démonstration d'un effet additif. Dans les CBNPC avancés, une étude de phase II randomisée a testé par rapport à une chimiothérapie seule l'association du cetuximab à la chimiothérapie avec des résultats encourageants [4] justifiant la mise en route d'un essai de phase III. La toxicité s'exprime essentiellement par des rashes cutanés acnéiformes. D'autres anticorps totalement «humanisés» (EMD 72000, ABX-EGF) sont en cours d'étude.

Le développement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TK) de l'EGFR est plus avancé pour deux molécules (gefitinib ou Iressa®, erlotinib ou Tarceva®), administrées par voie orale, bloquant spécifiquement l'activité tyrosine-kinase de l'EGFR par inhibition compétitive de l'ATP. Ces molécules ont été testées d'une part en monothérapie, d'autre part en combinaison avec la chimiothérapie dans les CBNPC de stade avancé. Les études conduites en monothérapie après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie chez des patients atteints de CBNPC avancés (tableau 1) ont montré des réponses objectives chez environ 10% des patients d'origine européenne ou nord-américaine, et chez près de 20% des patients d'origine japonaise [5-7]. Le taux de patients contrôlés (réponse + stabilisation) est dans ces études de près de 50%, avec pour corollaire une amélioration des symptômes pour 40% des patients traités. La tolérance est en règle générale bonne, avec de fréquents rashes cutanés acnéiformes et une diarrhée rarement sévères. Secondairement a été décrite la survenue de pneumopathies interstitielles potentiellement létales, dont l'incidence plus élevée chez les patients d'origine asiatique est de l'ordre de 0,3% pour les populations d'origine caucasienne.

L'analyse de ces études non contrôlées et des programmes d'utilisation compassionnelle du gefitinib a mis en évidence une probabilité de réponse plus élevée au gefitinib ou à l'erlotinib en l'absence de tabagisme,

chez les femmes, les patients d'origine asiatique et pour les adénocarcinomes. La corrélation entre la survenue d'un rash cutané et la réponse au traitement n'a été retrouvée qu'avec l'erlotinib [7]. Le séquençage du gène de l'EGFR [8-10] a récemment individualisé plusieurs mutations somatiques hétérozygotes situées sur le domaine tyrosine kinase du récepteur chez 80 à 90% des patients répondeurs au gefitinib ou à l'erlotinib (exons 18 à 21). Ces mutations, qui n'ont jamais été retrouvées chez les patients stables ou en progression sous gefitinib ou erlotinib, entraînent un gain de fonction pour l'EGFR muté qui assure la transmission d'un signal de survie cellulaire (voie PI3/Akt). De façon concordante avec la corrélation entre la présence d'une mutation et la réponse au traitement, la fréquence de ces mutations apparaît plus importante chez les femmes, en l'absence de tabagisme, pour

les adénocarcinomes et chez les patients d'origine asiatique. Il n'existe actuellement pas de test de dépistage des mutations qui nécessitent un séquençage au minimum des exons 18 à 21 du gène de l'EGFR ; il apparaît donc difficile dans le cadre de la pratique courante de sélectionner les patients selon la présence ou non d'une mutation de l'EGFR dans le tissu tumoral.

Plus récemment, la comparaison de l'erlotinib à un placebo après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie chez des patients non sélectionnés atteints de CBNPC avancés (tableau 2) a démontré un bénéfice significatif de survie sans progression et de survie globale en faveur de l'erlotinib (médiane de survie passant de 4,7 à 6,7 mois), avec un taux de réponses objectives de 9% [11]. Dans cette étude, tous les sous-groupes bénéficient de l'erlotinib par rapport au placebo (notamment hommes et

femmes, adénocarcinomes et non-adénocarcinomes). L'effet de l'erlotinib est en revanche significativement plus important chez les non-fumeurs (doublement de la médiane de survie) par rapport aux fumeurs. Le bénéfice de survie obtenu avec l'erlotinib se maintient lorsque l'on ne considère dans le bras traité que les patients stables ou en progression sous traitement (sans prendre en compte les 9% de patients répondeurs susceptibles d'avoir une mutation de l'EGFR), laissant penser que la présence des mutations ne peut expliquer en totalité le bénéfice lié au traitement. L'analyse des résultats en fonction de la présence de mutations de l'EGFR est en cours. Une étude comparable (essai ISEL) conduite avec le gefitinib n'a malheureusement pas reproduit ces résultats, le bénéfice de survie entraîné par le gefitinib après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie n'apparaissant pas signi-

Tableau 1. Etudes de phase II testant les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie dans les CBNPC avancés.

	Erlotinib [7]	IDEAL 1 [5]		IDEAL 2 [6]	
		Gefitinib		Gefitinib	
	150 mg/j	250 mg/j	500 mg/j	250 mg/j	500mg/j
Nombre patients	57	104	106	102	114
1/2/3+ lignes	10/24/23	56/44/0	57/43/0	0/40/58	0/42/58
% adénocarcinomes	61%	64%	67%	69%	64%
Taux réponses	12,3%	17,5%	18,1%	12%	10%
Stabilisation	34%	35,9%	32,4%	-	-
Médiane survie	8,5 mois	7,6 mois	8,0 mois	7 mois	6 mois
Survie à 1 an	48%	35%	29%	27%	24%

Tableau 2. Etude BR 21 : étude de phase III comparant l'erlotinib à un placebo après échec de une ou deux lignes de chimiothérapie dans les CBNPC avancés [11].

	Erlotinib	Placebo	Hazard ratio
Nombre de patients	488	243	
Sexe M/F (%)	65/35	66/34	
PS 0-1 / 2-3 (%)	65/35	68/32	
Adénocarcinome	50%	49%	
Nb de ttt antérieurs 1/2 (%)	50/49	50/49	
RO / STAB / PROG	9% / 35% / 38%	0% / 27% / 57%	
Survie sans progression	2,2 mois	1,8 mois	0,61
Survie médiane	6,7 mois	4,7 mois	0,71
Survie à 1 an	31%	22%	p<0.0001

ficatif par rapport à un placebo (médiane de survie passant de 5,1 à 5,6 mois). Seuls les patients non fumeurs et les patients d'origine asiatique tirent bénéfice du traitement dans cet essai ; l'analyse complète des résultats permettra peut-être d'expliquer la disparité des résultats par rapport à l'étude canadienne positive avec l'erlotinib (activité différente des deux molécules ? Différences entre les populations des deux essais ? Rôle des traitements ultérieurs ?). Ces données jointes à la découverte des mutations prédictives d'une réponse aux inhibiteurs de la TK de l'EGFR suggèrent que l'utilisation future de ces molécules dépendra probablement de la sélection des patients, notamment vis-à-vis du tabagisme.

La constatation d'une probabilité de réponse plus importante dans les adénocarcinomes comportant une composante bronchiolo-alvéolaire ou dans les carcinomes bronchiolo-alvéolaires [12] a conduit à proposer l'erlotinib ou le gefitinib comme traitement de première ligne de ces tumeurs volontiers chimio-résistantes. Deux études [13, 14] ont montré un taux de réponse de l'ordre de 20 à 25% chez les patients non antérieurement traités, la probabilité de réponse étant plus élevée en cas de rash cutané sous traitement, chez les femmes, de même qu'en l'absence de tabagisme. Un essai semblable est en cours en France dans les adénocarcinomes à forme pneumonique.

Le second volet du développement des inhibiteurs de la TK de l'EGFR a concerné leur association à la chimiothérapie dans les formes avancées de CBNPC. L'adjonction de gefitinib ou d'erlotinib à la chimiothérapie en première ligne (tableau 3) n'apporte aucun bénéfice par rapport à un placebo dans une population de patients non sélectionnés [15-18]. L'interprétation de ces résultats négatifs pose le problème éventuel d'un antagonisme entre ces molécules bloquant les cellules tumorales en phase G1 et la chimiothérapie active principalement sur des cellules engagées dans le processus de la division cellulaire

**Tableau 3. Etudes de phase III comparant l'association d'un inhibiteur de l'EGFR à la chimiothérapie et la chimiothérapie seule dans les CBNPC avancés [15-18].**

Etude	Traitement	Patients (n)	Taux de réponses	Médiane survie sans progression (mois)	Médiane survie (mois)
INTACT 1 [15]	Cis + gem + gefitinib 500 mg/j	365	49,7%	5,55	9,9
	Cis + gem + gefitinib 250 mg/j	365	50,3%	5,85	9,9
	Cis + gem + placebo	363	44,8%	5,98	10,9
INTACT 2 [16]	Carbo + pacl + gefitinib 500 mg/j	347	32,1%	4,67	8,7
	Carbo + pacl + gefitinib 250 mg/j	345	35%	5,32	9,8
	Carbo + pacl + placebo	345	33,5%	5,06	9,9
TALENT [18]	Cis + gem + erlotinib 150 mg/j	1172	NR	5,5	9,9
	Cis + gem + placebo		NR	5,9	10,1
TRIBUTE [17]	Carbo + pacl + erlotinib 150 mg/j	539	21,5%	5,1	10,6
	Carbo + pacl + placebo	540	19,3%	4,9	10,5

Cis : cisplatine ; gem : gemcitabine ; carbo : carboplatine ; pacl : paclitaxel.  
NR : non rapporté.

(phase G2/M). La non-sélection des patients dont 8 à 10% seulement sont susceptibles de répondre aux inhibiteurs de l'EGFR peut également rendre compte de la négativité des études. Ainsi, l'analyse en sous-groupe de l'étude TRIBUTE (comparaison carboplatine-paclitaxel-erlotinib versus carboplatine-paclitaxel-placebo) montre un bénéfice de l'adjonction d'erlotinib à la chimiothérapie chez les patients non-fumeurs [19]. De même, l'effet de l'erlotinib associé à la chimiothérapie est plus important chez les patients dont la tumeur exprime une mutation de l'EGFR, avec des taux de réponses cependant relativement bas (53%), suggérant effectivement un antagonisme potentiel avec la chimiothérapie.

Il apparaît donc plus logique d'utiliser les inhibiteurs de la TK de l'EGFR de manière séquentielle plutôt que simultanée avec la chimiothérapie. L'analyse des courbes de survie de l'étude INTACT 1 chez les patients atteints d'adénocarcinome après l'arrêt de la chimiothérapie semble objectiver un bénéfice de survie pour les patients poursuivant le gefitinib par rapport à ceux recevant le placebo [16]. L'administration par voie orale avec

une bonne tolérance fait de ces molécules de bons candidats à une administration séquentielle d'emblée après administration d'une chimiothérapie de première ligne à visée cytoréductrice dans l'optique d'améliorer ou de maintenir le contrôle de la maladie. Deux essais de phase III comparant d'une part l'erlotinib, d'autre part le gefitinib à un placebo après 4 cycles de chimiothérapie comportant un sel de platine sont programmés pour évaluer l'intérêt de ces molécules en traitement séquentiel.

La place optimale des inhibiteurs de la TK de l'EGFR dans l'arsenal thérapeutique des CBNPC soulève encore beaucoup d'interrogations, en partie du fait d'un développement conduit de manière similaire à celui des cytotoxiques classiques. Contrairement aux anticorps monoclonaux qui semblent actifs en combinaison avec la chimiothérapie, leur utilisation en monothérapie séquentielle avec la chimiothérapie semble s'imposer. La découverte de mutations de l'EGFR constitue la première possibilité de différencier les CBNPC autrement que par leur histologie conventionnelle ; le rôle des inhibiteurs de l'EGFR chez ces patients représentant 8 à 10% des CBNPC en Europe et

aux Etats-Unis mérite d'être précisé à tous les stades de la maladie. Les résultats discordants des études testant une monothérapie après échec de la chimiothérapie plaident pour augmenter l'effort de caractérisation des tumeurs sensibles au traitement, au-delà même de la découverte des mutations, avec un intérêt particulier pour les patients dont l'âge ou l'état général ne leur permet pas d'être traités par chimiothérapie. D'autres inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR (PKI 166) ou actifs sur l'ensemble des récepteurs HER comme le CI 1033 sont en cours de développement.

**b- Récepteur HER-2 (ErbB-2) :** L'expression de HER-2 dans les CBNPC varie selon l'histologie, concernant environ 30% des adénocarcinomes et 20% des formes indifférenciées, avec une intensité en règle inférieure à ce qui est observé dans les cancers du sein. L'amplification du gène paraît de fait très rare. Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER-2, ayant démontré une activité synergique avec la chimiothérapie, en particulier les taxanes, dans le cancer du sein. Les études conduites selon le même modèle dans les CBNPC

avancés testant l'association d'une chimiothérapie avec le trastuzumab se sont avérées décevantes, sans bénéfice apparent en termes de taux de réponses ou de survie par rapport à la chimiothérapie seule [20, 21] ; la sélection des patients HER-2 + pour ces études a nécessité le screening de nombreux patients avec une minorité de patients surexprimant le récepteur et très peu de patients ayant une amplification du gène. Le développement futur de cette approche pourrait s'effectuer en combinaison avec les inhibiteurs de l'EGFR afin d'agir sur les hétérodimères HER-1/HER-2 qui semblent être les plus actifs dans la transduction du signal de prolifération cellulaire.

## 2- Voies intra-cellulaires de transduction du signal.

Les voies intra-cellulaires assurant la transduction du signal transmis par l'activation des récepteurs transmembranaires jusqu'au noyau sont très complexes, offrant la possibilité de nombreuses cibles potentielles. La redondance ou la transactivation de certaines voies rend cependant peu probable que le blocage isolé d'une cible en particulier puisse conduire à une régression tumorale significative.

### a- Ciblage de la molécule ras.

Ras est une protéine impliquée dans de nombreuses voies de signalisation intra-cellulaires conduisant à la prolifération cellulaire, la régulation du cycle cellulaire et à l'angiogénèse. Elle est mutée dans près de 40% des CBNPC. La voie ras/MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) est ainsi une cible préférentielle du développement de nouvelles thérapeutiques. La protéine ras subit plusieurs modifications post-traductionnelles dont une farnésylation qui permet l'ancrage de la molécule à la membrane cellulaire, nécessaire à sa fonction, ceci sous l'effet de la farnésyl-transférase. Trois inhibiteurs de la farnésyl-transférase ont été développés qui sont le tipifarnib, le lonafarnib, administrés per os et le BMS 21 4662 utilisé par voie IV. Du fait de l'ubiquité des réactions de

farnésylation, leur spectre d'action cellulaire s'est avéré être probablement plus large que la seule molécule ras, qui ne semble pas être au centre du mécanisme d'action. La toxicité de ces molécules apparaît toutefois modérée et réversible. Les inhibiteurs de la farnésyl-transférase (tipifarnib, lonafarnib) n'exercent pas d'activité cytotoxique en monothérapie [22], mais pourraient exercer une action synergique avec la chimiothérapie, notamment avec les taxanes par le biais d'un arrêt du cycle cellulaire en phase G1-S ou G2-M. Le lonafarnib a ainsi permis en association avec le paclitaxel l'obtention de 5 réponses partielles et de 14 stabilisations chez 33 patients atteints de CBNPC réfractaires aux taxanes [23] ; une étude de phase III teste actuellement l'adjonction du lonafarnib au schéma carboplatine-paclitaxel.

### b- Ciblage de la protéine kinase C-alpha (PKCa).

La PKCa fait partie d'une famille de protéines jouant un rôle dans la transduction de signaux régulant la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire et apparaît exprimée dans près de 90% des CBNPC. L'ISIS 3521 (ou Affinitak) est un oligonucléotide antisens dirigé contre l'ARN messager de la PKCa dont l'activité en combinaison avec la chimiothérapie apparaissait prometteuse en phase II [24]. L'étude de phase III comparant à une chimiothérapie seule (carboplatine-paclitaxel) l'association chimiothérapie - ISIS 3521 n'a cependant montré aucun avantage pour l'association [25] ; une seconde étude réalisée avec le schéma cisplatine-gemcitabine a été de fait interrompue.

### c- Inhibiteurs de mTOR.

mTOR (mammalian target of rapamycin) est une protéine dotée d'une activité sérine/thréonine kinase, cible du sirolimus ou rapamycine utilisé comme immunosuppresseur après transplantation d'organe. La protéine mTOR joue un rôle dans la transduction de signaux intervenant dans la croissance et la prolifération cellulaire ainsi que dans l'apoptose.

D'autres inhibiteurs de mTOR comme le CI 779 sont en cours de développement.

### d- Rétinoïdes.

Les rétinoïdes agissent sur des récepteurs nucléaires (RAR et RXR) qui interviennent après fixation de leur ligand sur l'expression de gènes contrôlant la croissance et la différenciation cellulaire. Le bexarotène est un rétinoïde de synthèse se liant spécifiquement sur les RXR, susceptible ainsi de bloquer la croissance tumorale. Une étude de phase I/II a montré en association avec la chimiothérapie un allongement possible du temps jusqu'à progression suggérant une inhibition de la croissance tumorale [26]. Deux études de phase III ont été réalisées en combinaison avec la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule, dont les résultats sont en attente. L'utilisation du bexarotène est cependant limitée par la survenue fréquente d'une hypertriglycéridémie parfois majeure, comportant un risque de pancréatite.

## 3- Action au niveau du cycle cellulaire.

Le flavopiridol est une drogue agissant sur les cyclines dépendant des kinases (cdk 1 et 2), ces dernières permettant la progression du cycle cellulaire. Le flavopiridol peut ainsi entraîner un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou G2. Une phase II conduite dans le CBNPC avancé a montré l'obtention d'une stabilisation chez 16 des 20 patients traités [27]. L'association du flavopiridol à la chimiothérapie est dépendante de la séquence utilisée [28], avec une synergie observée avec les taxanes et la gemcitabine. Une étude de phase II randomisée testant en seconde ligne dans le CBNPC l'association flavopiridol - docétaxel comparativement au docétaxel est en cours.

## B- Thérapeutiques intervenant sur le processus de l'apoptose.

Les mécanismes de l'apoptose ou mort cellulaire programmée sont souvent altérés dans la cel-

lule tumorale, conduisant à l'acquisition d'une immortalité. Plusieurs thérapeutiques agissant sur les voies de l'apoptose sont en cours de développement.

## 1- Ciblage de bcl-2.

Le gène bcl-2 appartient à une famille de gènes anti-apoptotiques (bcl-2, bcl-xL, Mcl-1) localisés sur la membrane mitochondriale externe qui bloque la libération du cytochrome C induit par les gènes pro-apoptotiques Bax et Bak. La surexpression de bcl-2 est fréquente dans le CBNPC, surtout dans les cancers épidermoïdes, souvent associée à un pronostic défavorable. L'oblimersen (Genasense®) est un oligonucléotide antisens ciblant l'ARN messager de bcl-2 pouvant induire ainsi une apoptose. Les études pré-cliniques confirment sa capacité à réduire l'expression de sa cible dans le tissu tumoral. Une étude d'association docétaxel-oblimersen versus docétaxel seul en traitement de seconde ligne du CBNPC est en cours. D'autres oligonucléotides bispécifiques (bcl-2, bcl-xL) sont en cours d'évaluation.

## 2- Inhibiteurs du protéasome.

La dégradation des protéines est réalisée dans la cellule par une protéolyse dépendant en partie de la voie ubiquitine-protéasome. Le protéasome 26S dégrade ainsi de nombreuses protéines préalablement conjuguées à l'ubiquitine, dont certaines intervenant dans le mécanisme de l'apoptose. Le PS-341 ou bortezomib (Velcade®) est un inhibiteur du protéasome 26S, favorisant ainsi l'apoptose. Les résultats préliminaires d'une étude de phase II randomisée testant le bortezomib en monothérapie et en combinaison avec le docétaxel ont confirmé en seconde ligne l'activité de ces deux modalités thérapeutiques avec une toxicité acceptable [29].

## 3- Exisulind.

L'exisulind est un métabolite du sundilac (inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2), exerçant un effet pro-apoptotique. Les études pré-cliniques ont montré une synergie avec le docétaxel.

Des études de phase II en combinaison avec le docétaxel en seconde ligne dans le CBNPC sont en cours.

### C- Angiogénèse.

La croissance et la survie d'une tumeur dépendent de la formation de nouveaux vaisseaux ; ce processus d'angiogénèse constitue une cible privilégiée des biothérapies anti-cancéreuses, avec un spectre d'action large car commun à l'ensemble des tumeurs. Schématiquement, la tumeur sécrète d'une part des facteurs angiogéniques dont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui assurent le recrutement et la prolifération des cellules endothéliales à l'origine de la formation de nouveaux vaisseaux et d'autre part des protéases qui dégradent les membranes basales et la matrice extracellulaire, facilitant le processus d'invasion et la migration des cellules endothéliales dans l'espace interstitiel. On peut donc classer les agents anti-angiogéniques selon leur cible : drogues bloquant la prolifération des cellules endothéliales, drogues ciblant la dégradation de la matrice extracellulaire.

#### 1- Drogues bloquant la prolifération des cellules endothéliales.

##### a- Anticorps anti-VEGF : bevacizumab (Avastin®).

Le VEGF représente une famille de 4 iso-molécules, sécrétées par la cellule tumorale se fixant sur 3 récepteurs (VEGFR-1 ou Flt-1, VEGFR-2 ou Flk-1 ou KDR – le plus souvent concerné dans la prolifération des cellules endothéliales, et VEGFR-3 ou Flt-4) situés à la surface de la cellule endothéliale, doués d'une activité tyrosine-kinase. Le VEGF est ainsi un facteur-clé de l'angiogénèse tumorale, capable notamment d'induire la prolifération et la migration des cellules endothéliales. L'expression du gène du VEGF est accrue dans la majorité des tumeurs humaines, souvent corrélée à un pronostic défavorable dans le CBNPC. Le VEGF est donc une cible fon-

damentale des biothérapies dirigées contre l'angiogénèse tumorale.

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal de type IgG1 à 93% d'origine humaine (7% étant d'origine murine) se fixant sur le VEGF, bloquant ainsi sa capacité à s'attacher à son récepteur. Le bevacizumab a démontré sa capacité à prolonger la survie de patients atteints de cancer colo-rectal avancé en combinaison avec la chimiothérapie [30]. Dans le CBNPC avancé, une étude de phase II randomisée (tableau 4) a montré une augmentation des taux de réponse et du temps jusqu'à progression [30]. Cependant, la survenue d'hémoptysies sévères dont 4 fatales liées à la nécrose de la masse tumorale dans le cas de cancer épidermoïde a conduit à limiter l'utilisation potentielle du bevacizumab aux CBNPC d'histologie non épidermoïde ; celle-ci a fait l'objet d'une étude de phase III sans cross-over dont les résultats devraient être connus cette année.

En seconde ligne de traitement dans les CBNPC avancés, la combinaison du bevacizumab et de l'erlotinib a montré en phase I/II une activité intéressante, avec un taux de réponses de 22% et une médiane de survie de 12,6 mois [32] ; cette association de deux biothérapies ciblées

va être évaluée dans un essai de phase II randomisé comparativement au docétaxel seul ou associé au bevacizumab.

##### b- Drogues agissant sur les récepteurs du VEGF.

Le ZD 6474 est une drogue inhibant l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2, et à un degré moindre de l'EGFR. Les études pré-cliniques ont montré sa capacité à inhiber la croissance tumorale ; les études de phase I ont révélé un profil de toxicité favorable. Les études de phase II sont actuellement en cours dans le CBNPC avancé, à la fois en monothérapie et en combinaison avec la chimiothérapie. Les autres molécules douées d'une activité inhibitrice de la tyrosine kinase des VEGFR ont vu leur développement interrompu en raison d'une toxicité vasculaire importante (SU 5416, SU 6668).

##### c- Autres inhibiteurs de l'angiogénèse [33].

Plusieurs molécules douées d'une activité anti-angiogénique ont été testées ou sont en cours d'évaluation : endostatine (inhibiteur endogène obtenu par voie recombinante), interférons testés surtout dans les cancers à petites cellules, thalidomide évaluée après chimioradiothérapie dans les CBNPC localement avancés, squalamine, anti-intégrines, ZD 6126 ayant une

action toxique spécifique sur le cytosquelette des cellules endothéliales.

#### 2- Drogues ciblant la matrice extra-cellulaire : inhibiteurs des métalloprotéinases.

Les métalloprotéinases (MMP) forment une famille d'enzymes capables de dégrader les membranes basales et les composants de la matrice extra-cellulaire, dont l'expression accrue est corrélée à l'augmentation des capacités d'invasion et du pouvoir métastatique des tumeurs. Elles sont exprimées par les cellules tumorales, les cellules endothéliales et stromales. La sur-expression des MMP-2 et -9 a été corrélée à un pronostic plus sévère dans le CBNPC. De nombreux inhibiteurs des métalloprotéinases ont été développés avec des résultats globalement très décevants et une toxicité limitante non négligeable, notamment au niveau musculaire et articulaire.

Le marimastat étudié en maintenance dans les cancers à petites cellules n'a montré aucune efficacité [34]. Une étude de phase III a été conduite dans le CBNPC après traitement local ou systémique, dont les résultats n'ont pas été publiés. Le prinomastat a fait l'objet de deux études randomisées négatives dans les CBNPC avancés en combinaison avec la chimiothérapie [35,36]. Le BMS 275291

Tableau 4. Etude de phase II randomisée évaluant l'adjonction du bevacizumab à deux niveaux de dose à une chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel) dans les CBNPC avancés [31].

	Contrôle* (n = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg/ 3 sem.	Bevacizumab 15 mg/kg/ 3 sem.
<b>Taux de réponse</b>			
Investigateurs	18,8%	28,1%	31,5%
Revue indépendante	31,3%	21,9%	40,0%
<b>Temps jusqu'à progression (mois)</b>			
Investigateurs	4,2	4,3	7,4
Revue indépendante	5,9	4,1	7,0
<b>Survie médiane (mois)</b>			
Investigateurs	14,9	11,6	17,7

\* : cross-over possible avec administration du bevacizumab en cas de progression.

mieux toléré a également été évalué en phase III en association avec la chimiothérapie sans démontrer d'efficacité. Outre les problèmes de toxicité limitant la compliance au traitement, la négativité de l'ensemble de ces essais cliniques met en évidence la complexité du système de l'angiogénèse qu'il est probablement impossible d'enrayer en bloquant spécifiquement certaines métalloprotéinases, notamment à un stade avancé de la tumeur.

#### D- Voie de la cyclo-oxygénase (Cox)

La cyclo-oxygénase correspond à 2 iso-enzymes, Cox-1 constitutive et Cox-2 qui est inducible par des facteurs de croissance ou des oncogènes. L'augmentation de l'activité de Cox-2 conduit à une formation accrue de PGE2, agissant en faveur de la croissance tumorale par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes (réduction de l'apoptose, augmentation de l'expression des MMP-2 et -9, induction de l'angiogénèse par le biais du VEGF, réduction de la surveillance immune par augmentation de l'IL10 ...). Dans les CBNPC, l'expression de Cox-2 est rencontrée dans les lésions pré-malignes comme l'hyperplasie adénomateuse atypique, dans les adénocarcinomes bien différenciés et semble associée à un pronostic plus médiocre dans les stades précoces. Les inhibiteurs de Cox-2 étudiés, cecoxib, rofecoxib et valdecoxib, ont montré sur les modèles pré-cliniques une synergie avec la chimiothérapie et la radiothérapie. En clinique, les études ont été conduites en association avec la chimiothérapie, soit en seconde ligne [37] sans démontrer un accroissement d'activité par rapport à la chimiothérapie seule, soit dans le cadre d'une chimiothérapie pré-opératoire [38] avec une majoration des taux de réponse par rapport à une série historique et une démonstration de la réduction des taux de PGE2. D'autres études ont débuté en association avec la chimio-radiothé-

rapie dans les stades localement avancés.

#### E- Chimiothérapie ciblée des CBNPC : pharmacogénomie.

La chimiothérapie cytotoxique classique peut également être envisagée comme thérapeutique ciblée des CBNPC grâce aux apports potentiels de la pharmacogénomie. Celle-ci consiste en l'étude des gènes qui influencent l'activité et la toxicité des drogues cytotoxiques. Ces gènes peuvent faire partie du patrimoine génétique constitutionnel de l'individu, avec des variations importantes du polymorphisme génétique des enzymes intervenant dans le métabolisme des drogues cytotoxiques ou dans la réparation de l'ADN ; ils sont dans ce cas facilement étudiés à partir d'un prélèvement de sang périphérique. Il peut également s'agir de gènes exprimés anormalement par la tumeur, nécessitant alors pour leur caractérisation des prélèvements tumoraux pour isolement de l'ADN, de l'ARN messager, ou des protéines synthétisées. Les techniques de génomique et de protéomique

ouvrent actuellement des perspectives nouvelles dans ce domaine. A titre d'exemple, l'effet du polymorphisme des enzymes de réparation de l'ADN sur le résultat d'une chimiothérapie à base de cisplatine a été ainsi récemment mis en évidence [39] ; l'impact sur la survie de patients traités par une association cisplatine-gemcitabine en fonction de l'expression dans la tumeur de gènes de réparation de l'ADN et de la ribonucléotide réductase intervenant sur l'activité intracellulaire de la gemcitabine a pu également être démontré [40]. Le progrès escompté dans les techniques de pharmacogénomie permettent d'espérer un meilleur emploi de la chimiothérapie par l'utilisation de critères individuels et tumoraux prédictifs de réponse ou de toxicité aux protocoles actuels.

#### III- Problèmes liés au développement des thérapeutiques biologiques ciblées

La revue des modalités de développement des thérapeutiques biologiques dites

ciblées dans le CBNPC illustre les problèmes méthodologiques rencontrés, qui peuvent être responsables de certains échecs thérapeutiques. Les molécules actuellement développées ciblant des anomalies qui sous-tendent le phénotype malin, provoquent principalement un retard à la croissance tumorale. Ces propriétés cytostatiques rendent inadaptés les critères classiques de développement des cytotoxiques, bien que certaines molécules comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR soient capables d'induire des régressions tumorales. Ces molécules plus spécifiques de la cellule tumorale sont en règle mieux tolérées que les cytotoxiques, avec une dose biologique optimale souvent très inférieure à la dose maximale tolérée (DMT). Le développement en phase I doit donc plutôt que la DMT rechercher la dose biologique susceptible d'inhiber efficacement la cible du traitement. La mesure de leur effet clinique propre aux études de phase II nécessite une adaptation des critères d'évaluation susceptible de détecter une

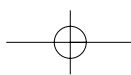
Suite page 62

Tableau 5. Principales études de phase III conduites avec les thérapeutiques biologiques ciblées dans le domaine du cancer bronchique.

Etude	Schéma thérapeutique	Résultat
Agouron 006 (CBNPC)	Carbo-paclitaxel + prinomastat Carbo-paclitaxel + placebo	Négatif
Agouron 017 (CBNPC)	CDDP-gemcitabine + prinomastat CDDP-gemcitabine + placebo	Négatif
BMS 275291 (CBNPC)	Carbo-paclitaxel + BMS 275291 Carbo-paclitaxel + placebo	Négatif
BB 2516 (CPC)	Marimastat en adjuvant Placebo	Négatif
INTACT 1 (CBNPC)	CDDP-gemcitabine + gefitinib CDDP-gemcitabine + placebo	Négatif
INTACT 2 (CBNPC)	Carbo-paclitaxel + gefitinib Carbo-paclitaxel + placebo	Négatif
TALENT (CBNPC EGFR+)	CDDP-gemcitabine + erlotinib CDDP-gemcitabine + placebo	Négatif
TRIBUTE (CBNPC EGFR+)	Carbo-paclitaxel + erlotinib Carbo-paclitaxel + placebo	Négatif
Affinitak* (CBNPC)	CDDP-gemcitabine + Affinitak* CDDP-gemcitabine	Négatif

## Bibliographie

1. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2692-9.
2. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 92-8.
4. Rosell R, Daniel C, Ramlau R et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7012.
5. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2237-46.
6. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 2149-58.
7. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3238-47.
8. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 ; 350 :
9. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004 ; 304 : 1497-1500.
10. Pao W, Miller V, Zakowski and al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci* 2004 ; 101 : 13306-11.
11. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu T et al. A randomized placebo controlled study of erlotinib versus placebo in patients with incurable non-small cell lung cancer who have failed standard therapy for advanced or metastatic disease. *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7022.
12. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1103-9.
13. West H, Franklin WA, Gumerlock PH et al. Gefitinib (ZD1839) therapy for advanced bronchioloalveolar lung cancer (BAC): Southwest Oncology Group (SWOG) Study S0126. *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7014.
14. Kris MG, Sandler A, Miller V et al. Cigarette smoking history predicts sensitivity to erlotinib: Results of a phase II trial in patients with bronchioloalveolar carcinoma (BAC). *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7062.
15. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 777-84.
16. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 785-94.
17. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE - A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7011.
18. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7010.
19. Miller VA, Herbst R, Prager D et al. Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: Sub-group analysis of TRIBUTE. *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7061.
20. Langer CJ, Stephenson P, Thor A, Vangel M, Johnson D. trastuzumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer : is there a role ? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group Study 2598. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1180-7.
21. Gatzemeier U, Groth G, Butts C et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER-2-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 19-27.
22. Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1760-6.
23. Kim ES, Kies MS, Fossella FV et al. A phase I/II study of the farnesyl transferase inhibitor SCH 66366 (lonafarnib) with paclitaxel in taxane refractory/resistant patients with non-small cell lung cancer : final report. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 2002 ; 43 : 2735.
24. Yuen A, Halsey J, Fisher G et al. Phase I/II Trial of ISIS 3521, an Antisense Inhibitor of PKC-Alpha, with Carboplatin and Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc ASCO* 2001 ; 20 : A 1234.
25. Lynch T, Raju R, Lind M et al. Randomized phase III trial of chemotherapy and antisense oligonucleotide LY900003 (ISIS 3521) in patients with advanced NSCLC: Initial report. *Proc ASCO* 2003 ; 22 : A 2504.
26. Khuri FR, Rigas JR, Figlin RA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of oral bexarotene in combination with cisplatin and vinorelbine in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2626-37.
27. Shapiro GI, Supko JG, Patterson A, et al. A phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in patients with previously untreated stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 1590-9.
28. Shapiro GI. Preclinical and clinical development of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 4270s-4275s.
29. Fanucchi MP, Belt RJ, Fossella FV et al. Phase (ph) 2 study of bortezomib ± docetaxel in previously treated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 7107.
30. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
31. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2184-91.
32. Sandler AB, Blumenschein GR, Henderson T et al. Phase I/II trial evaluating the anti-VEGF MAb bevacizumab in combination with erlotinib, a HER1/EGFR-TK inhibitor, for patients with recurrent non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 2004 ; 23 : A 2000.
33. Shepherd FA, Sridhar SS. Angiogenesis inhibitors under study for the treatment of lung cancer. *Lung Cancer* 2003 ; 41 (Suppl 1) : S63-72.
34. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4434-9.
35. Smylie M, Mercier R, Aboulafia D et al. Phase III Study of the Matrix Metalloprotease (MMP) Inhibitor Prinomastat in Patients Having Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 2001 ; 20 : A 1226.
36. Bissett D, von Pawel J, Mercier R et al. Phase III study of the matrix metalloprotease (MMP) inhibitor prinomastat (P) in combination with gemcitabine (G) and cisplatin (C) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 2002 ; 21 : A 1183.
37. Johnson DJ, Csiki I, Gonzalez A et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of a phase II trial. *Proc ASCO* 2003 ; 22 : A 2575.
38. Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2645-50.
39. Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2594-601.
40. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 1318-25.



# Le coût des infections respiratoires en France et en Europe

par le Professeur Alain Vergnenègre,  
pathologie respiratoire et allergologie,  
service de l'information médicale et de l'évaluation - CHU Limoges

L'analyse des prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire montre une diminution de leur taux en France sur les 5 dernières années. Malgré tout, la France reste un des pays d'Europe où les prescriptions de ces antibiotiques sont les plus élevées. Il existe également des variations importantes dans les catégories d'antibiotiques prescrits selon les pays.

## Le coût global des infections respiratoires

### Aux États-Unis

En 1986, le coût direct des infections respiratoires, c'est-à-dire les prescriptions et les hospitalisations en rapport avec ces pathologies, avait été évalué à 15 milliards de dollars. Dans un travail plus récent, la charge financière pour les employeurs américains était estimée à 112 milliards de dollars. Ainsi, pour les assureurs américains et sur un an, les patients porteurs d'infections respiratoires représentaient une charge financière deux fois supérieure à celle des sujets indemnes de telles infections.

### En Europe

Sur notre continent, les données sont plus rares. Un travail espagnol publié en 2001(1), a estimé le coût annuel des pneumonies com-

munautaires à 115 millions d'euros. En médecine ambulatoire, le coût moyen d'une exacerbation de BPCO en Espagne a été chiffré à 159 dollars et à 477 dollars en cas de rechute. Pour les

surinfections bronchiques, ce sont surtout les BPCO qui ont été étudiées : en 1996, les pneumopathies associées aux BPCO engendraient un coût de 8 818 francs français par patient.

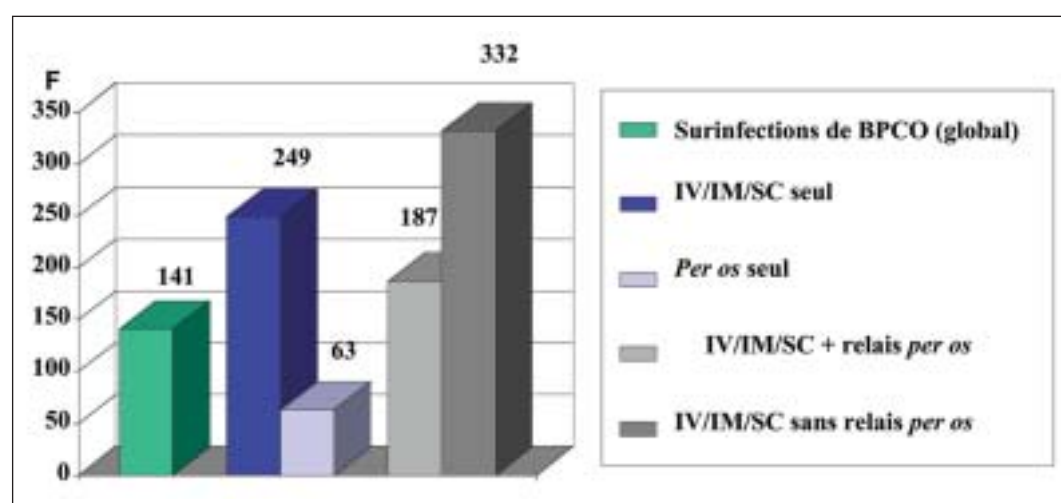


Figure 1 : Coût (en francs) de la consommation des antibiotiques pour les épisodes de surinfection de BPCO en 2000 (d'après (2)).

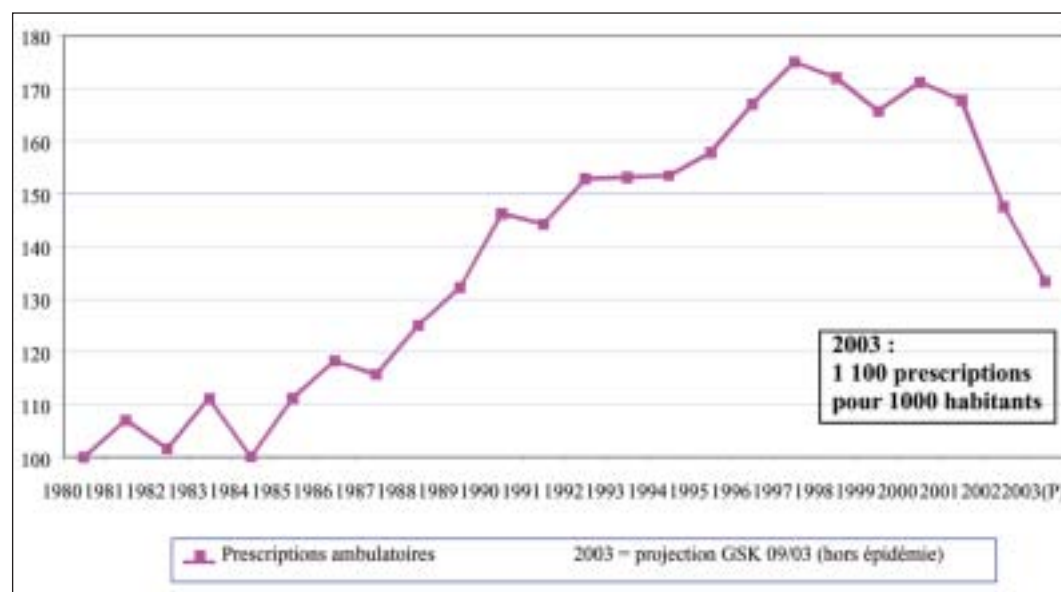


Figure n° 2 : Évolution des prescriptions antibiotiques ambulatoires depuis 1980 (3)

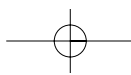


Tableau 1 : Prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire pour pneumopathie en 2001 dans quelques pays européens

Pneumopathies <sup>(1)</sup>	France	Allemagne	Belgique	Espagne	Italie	Pays-Bas	Royaume-Uni
aminopénicillines ± inh	34 %	12 %	40 %	13 %	16 %	59 %	NS <sup>(3)</sup>
céphalosporines	29 %	20 %	22 %	28 %	45 % <sup>(2)</sup>	-	
tétracyclines	-	2 %	4 %	-	-	10 %	
cotrimoxazole	-	2 %	4 %	-	-	1 %	
macrolides	18 %	34 %	16 %	43 %	19 %	29 %	
synergistine	6 %	-	-	-	-	-	
quinolones	10 %	26 %	11 %	15 %	18 %	1 %	
assoc. atb+mucolytique	-	2 %	-	-	-	-	

(1) source : IMS (CIM 10) (2) céphalosporines injectables essentiellement (3) valeurs trop faibles pour permettre l'analyse

Globalement, l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de Santé (IRDES) a chiffré la coût des infections respiratoires à 1 287 milliards d'euros par an. « **L'hospitalisation des patients est responsable d'un surcoût considérable.** »

La prescription d'antibiotiques au cours des hospitalisations représente une part non négligeable de ce surcoût comme l'a montré un article publié en 2000 dans la presse médicale (2). Globalement, en 2002, le coût du traitement d'une pneumopathie communautaire, prise en charge en ambulatoire en France, était en moyenne de 33,74 euros<sup>(2)</sup>. La figure n° 1 montre l'impact de la rapidité du relais par la voie orale, sur le coût moyen des antibiotiques prescrits. L'impact de ces coûts doit cependant être relativisé du fait de la mise en place de la tarification à l'activité.

### Le poids des antibiotiques dans le coût de ces infections

Les données concernent essentiellement le secteur ambula-

toire. Dans l'enquête de l'IRDES, on retrouvait en 1992, 58 millions de prescriptions libérales d'antibiotiques, dont 82 % pour les infections respiratoires. Tous les pneumologues connaissent les campagnes d'information à visée à la fois du corps médical, mais du grand public, sur la prescription d'antibiotiques.

La figure n° 2 montre l'évolution des prescriptions antibiotiques depuis 1981 et objective une chute de ces prescriptions pour 1 000 habitants à partir de l'année 2003. Cependant, le volume des prescriptions reste important puisque la France est un des pays où le taux de prescription est le plus élevé : 1 300 à 1 400 prescriptions d'antibiotiques pour 1 000 habitants, alors que ce taux n'est que de 600 à 700 au Royaume-Uni, 600 à 800 aux Etats-Unis et 500 à 700 en Allemagne. 30 % des prescriptions sont réalisées pour des infections respiratoires, ce qui représente 32 % du coût des prescriptions totales. Le choix de la classe d'antibiotiques prescrit n'est pas neutre, puisque leur répartition et leur poids dans les prescriptions totales, varient entre les différents pays européens (cf. tableau 1).

### Les perspectives

L'ensemble de ces informations montre qu'il existe une réduction des prescriptions d'antibiotiques en France. Cependant, les variations de pratiques sont importantes. Il paraît important pour l'avenir :

- de développer des approches de type coût/efficacité, prenant en compte les effets adverses des produits.
- d'apprécier le coût global des pneumopathies et des infections respiratoires de façon plus précise.
- de proposer les pneumopathies aiguës communautaires comme un indica-

teur de type « pathologie traceuse » à développer au niveau local, régional voir national.

Pour ce faire, un document<sup>(4)</sup> publié par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) permet de disposer d'informations intéressantes : il s'agit du guide de prise en charge des pneumopathies. A partir de ce guide, des référentiels de pratiques professionnelles peuvent être élaborés à la fois en secteur libéral et en établissement, ce qui permettrait d'analyser les pratiques et de recouper certaines variations aux analyses économiques. ■

## Bibliographie

1. Monge V *et al.* The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health* 2001 ; 11 : 362-4.
2. Germaud P *et al.* Prescription des beta-lactamines pour infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte. Observatoire en milieu hospitalier *Presse Med* ; 2000 ; 29 : 1159-65.
3. Chahwakilian P, Laboratoires GSK. Données IMS-Health (communication personnelle)
4. Guide des pneumopathies, ANAES – décembre 2001. <http://www.anaes.fr/ANAES/anaesparametrage.nsf/Page?Read-Form&Section=/anaes/Rechercher.nsf/Rechercher?OpenAgent&Fuzzy=c&query=pneumopathies&sectrec=all>



# démographie des pneumologues en France

par le Pr Christos Chouaid, hôpital Saint Antoine / APHP

Depuis quelques années les pouvoirs publics et les autorités de santé ont pris conscience que la démographie médicale est un élément structurant majeur de la politique de santé. Il s'agit d'une véritable révolution car jusqu'à peu, l'offre de médecins était considérée comme source de majoration des dépenses de santé et le numerus clausus comme un instrument indispensable de maîtrise de ces dépenses. La situation de la France est paradoxale, car au moment où s'annonce une pénurie importante de médecins, les besoins de temps médicale ne font que croître : plus de temps pour les techniques innovantes, pour la qualité et la sécurité de l'acte, pour la relation médecin-patient, pour la formation continue... avec en parallèle des contraintes réglementaires qui contraignent le temps de travail des médecins (ARTT, repos compensateur). Pourtant les besoins en soins pneumologiques ne peuvent qu'augmenter. Les maladies respiratoires arrivent déjà en quatrième position en terme de coûts (représentant 6,2 % des dépenses de santé) et avec le vieillissement de la population, l'importance des maladies chroniques (asthme, BPCO, syndrome d'apnée du sommeil) ne peut que croître.

Aujourd'hui, la densité médicale est de 340 médecins pour 100 000 habitants. Elle n'a jamais été aussi élevée : 60 % des médecins sont salariés, 51 % sont des spécialistes. Les disparités géographiques sont importantes.

L'évolution dans les années qui viennent est d'une part le vieillissement de la population médicale avec des départs massifs ; ensuite, la féminisation qui génère un taux élevé d'exercice à temps réduit, un nombre important de fonctions salariées, qui ne sont pas toutes des fonctions de soins, un nombre non négligeable d'arrêts précoces et définitifs d'activité. Les femmes représentent 37 % des médecins

en exercice, mais sont majoritaires chez les moins de 40 ans et aux concours d'entrée en médecine. Enfin, on assiste à une modification du comportement des jeunes praticiens qui travaillent moins que leurs prédécesseurs, recherchent un meilleur confort de vie et s'installent préférentiellement en milieu urbain. A comportements constants, la diminution du temps de travail des médecins est déjà de 5 %.

Le schéma simplifié, 3 étudiants en premier cycle pour 2 médecins actifs, est une image peut être excessive mais qui est de plus en plus proche de la réalité. Pour anticiper cette évolution le Gouvernement a augmenté de manière significative mais probablement insuffisante le numerus clausus. De 4900 il passe à 6200 places cette année. Il devrait atteindre 7000 en 2006 mais il faudrait probablement rapidement un chiffre compris entre 7500 et 8000 pour maintenir la densité médicale à son niveau actuel.

Dans ce tableau plutôt sombre, la situation des pneumologues est contrastée. En 2003, le conseil National de l'Ordre des médecins totalise 2393 médecins ayant une activité régulière de pneumologie ; la moitié a une

activité libérale ; 745 (31,2 %) sont des femmes (figure 1). Les pneumologues ont un âge moyen inférieur à l'âge moyen des spécialistes (figure 2). Parmi les moins de 40 ans, l'exercice en milieu hospitalier (à temps plein ou partiel) est plus important comparé à la moyenne et les projections sont en faveur d'un déclin plus rapide des pneumologues libéraux par rapport aux hospitaliers (figure 3). Parmi ceux qui exercent exclusivement à l'hôpital, plus de la moitié (55 %) sont des PH à temps plein et près d'un cinquième sont des hospitalo-universitaires. La majorité des hospitaliers non exclusifs sont des vacataires (les 6 dixièmes de l'effectif) et des PH à temps partiel (le quart de l'effectif) mais depuis deux ans on assiste à une titularisation importante de ces vacataires (poste de PH temps partiel ou temps plein). Une enquête réalisée en 1999 par la SPLF montre que la moitié des pneumologues déclare une activité en augmentation tandis que 7 % estiment qu'elle décroît. La proportion de ceux qui déclarent vouloir réduire leur activité dans l'avenir immédiat s'élève à 19 % parmi les plus de 50 ans, à 11 % parmi ceux qui ont entre 40 et 50 ans et à 7 % parmi les plus

jeunes. La proportion des pneumologues qui compte augmenter leur activité est de 37 % parmi les moins de 40 ans, de 23 % parmi ceux qui ont entre 40 et 50 ans, de 10 % parmi les plus âgés. En terme de besoins dans les années à venir, 62 % penchent pour le statut quo, 23 % déclarent qu'il faudrait plus de pneumologues dans leur région, 10 % sont d'avis contraire. Les jeunes praticiens sont plus nombreux à préconiser une expansion numérique de la discipline ; mais la vraie ligne de démarcation se situe entre les modes d'exercice, les partisans de l'expansion démographique sont 34 % parmi les hospitaliers exclusifs et 10 % seulement parmi les libéraux exclusifs.

## Les pneumologues doivent rendre leur spécialité attrayante

Peu d'études permettent de comprendre les motivations de choix des spécialités. Ce choix dépend du rang de classement, du nombre de postes offerts au choix de l'internat, des conditions de travail, du risque juridique de la pratique, des revenus attendus. Les critères de choix du lieu

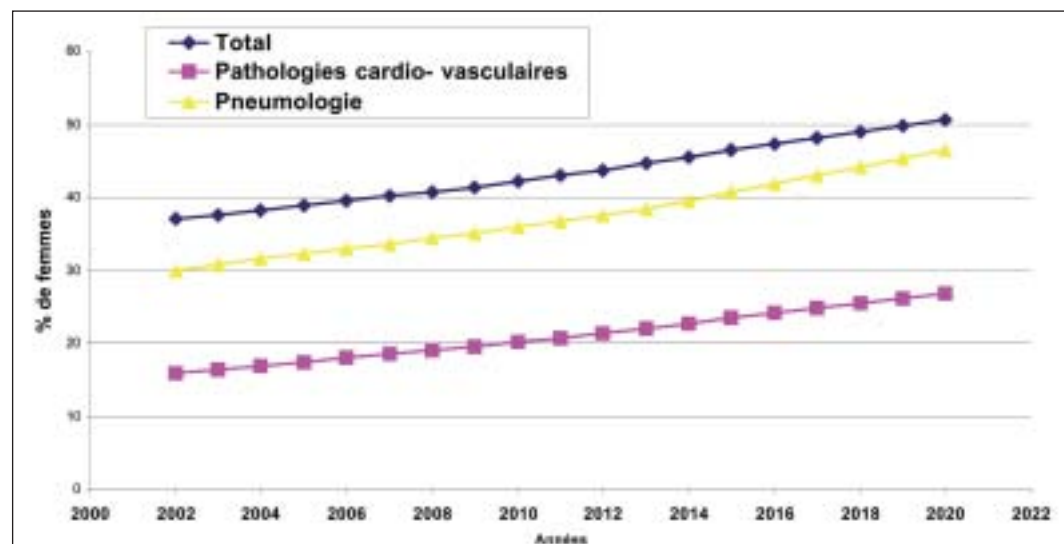


Figure 1 : évolution de la féminisation en pneumologie et en cardiologie

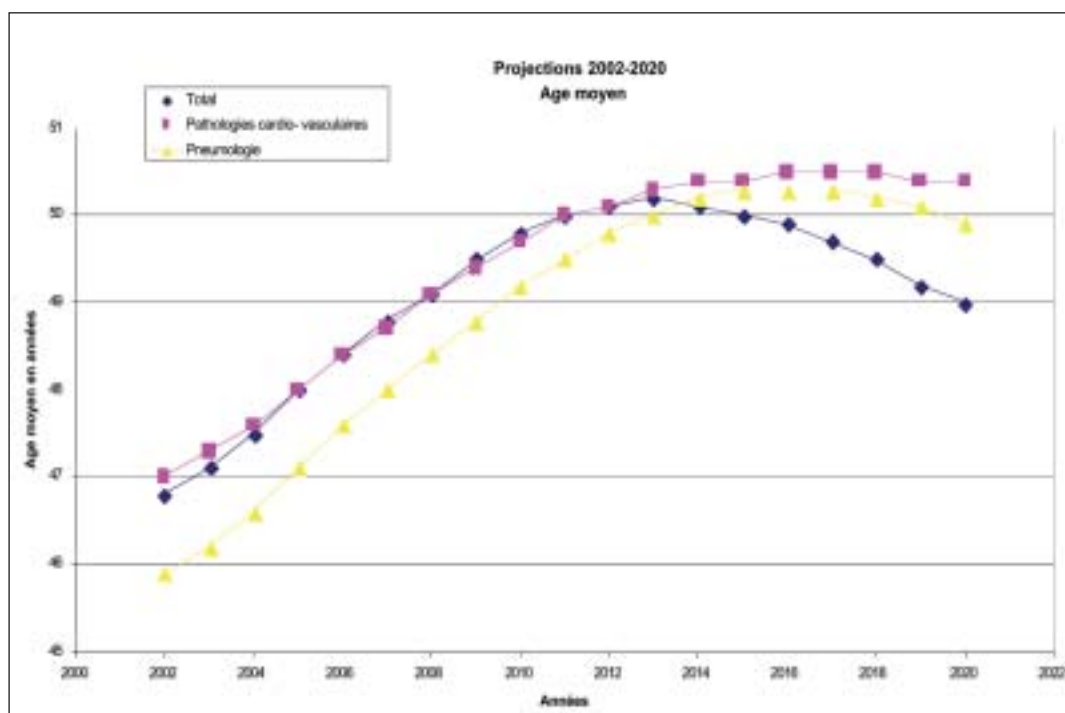


Figure 2 : évolution de l'âge moyen des spécialistes

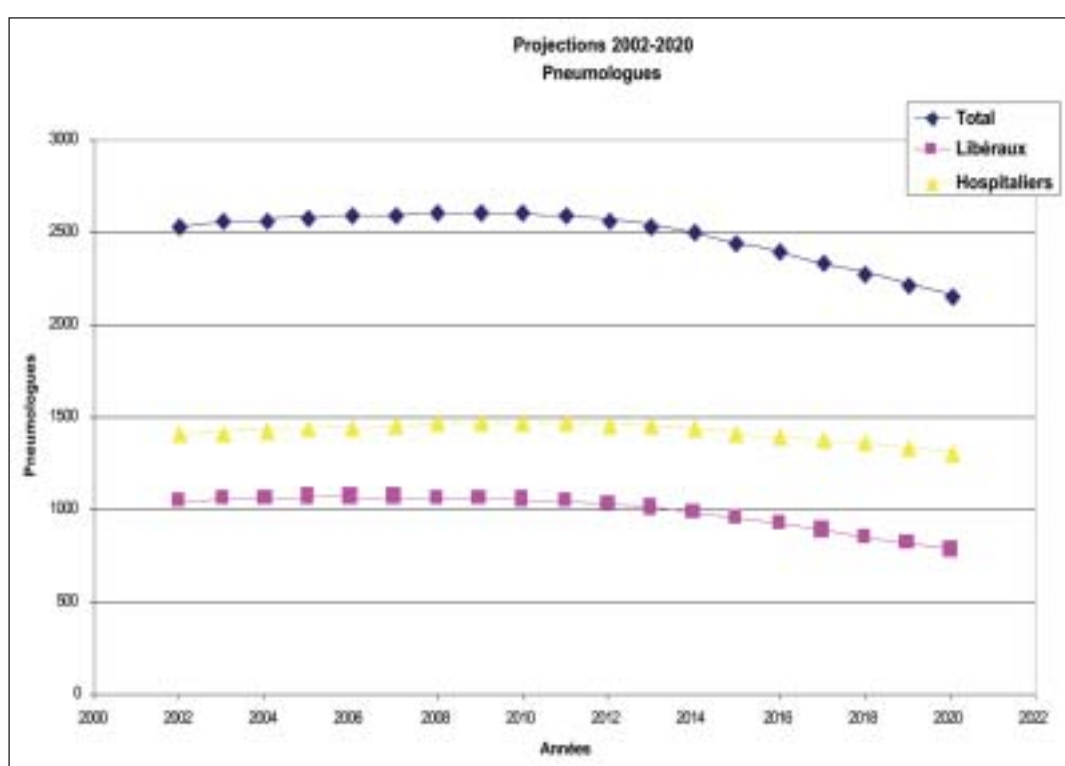


Figure 3 : évolution démographique des pneumologues en fonction de leur mode d'exercice

d'exercice sont quant à eux avant tout d'ordre personnel (cadre de vie, possibilité d'études pour les enfants, possibilités d'activité professionnelle du conjoint) en sachant que l'attractivité des zones rurales est de plus en plus faible.

La pneumologie doit être vigilante sur la mise en place de filières spécifiques (anesthésie réanimation, gynécologie médicale, qui permettent de répondre aux besoins souvent dramatiques de ces spécialités mais qui amputent d'autant les possibilités de choix des étudiants. La formation

et l'accueil dans les services de Pneumologie sont essentiels. Dès la période des stages hospitaliers, avant même le concours classant nationale, il s'agit d'attirer vers notre spécialité les étudiants qui n'ont pas encore fait leur choix. Pour les futurs spécialistes, il s'agit de mettre en place un véritable tutorat et une formation pratique et théorique adaptée aux futurs modes d'exercice. La création d'un post internat, accessible à tous, sous la forme d'un corps unique d'assistant hospitalier, est une mesure qui permettrait de mieux former les jeunes pneu-

mologues à des prises en charge spécifiques (cancérologie, syndromes d'apnées du sommeil, ventilation non invasive) tout en compensant la diminution des médecins spécialistes en formation dans les hôpitaux.

Il s'agit également de développer de nouveaux modes d'accès à la Pneumologie. La mise en place de passerelles permettant en fonction des compétences acquises de changer de spécialités au cours de sa vie professionnelle est une mesure demandée par le conseil de l'ordre des médecins et de nombreux professionnels. Cela permettra, à des médecins généralistes ou à des spécialistes, en fonction de leur expérience professionnelle et après une formation théorique et pratique (donc la durée et les modalités seront définies individuellement) de rejoindre le corps des pneumologues. C'est un outil intéressant de régulation de la démographie des pneumologues en particulier au niveau des régions. C'est une mesure encore à l'état de projet qui nécessite que chaque spécialité définisse les acquis qui seront validant et mette en place les modalités de la formation théorique.

#### En conclusion

L'évolution de la démographie médicale est inquiétante et impose que les pneumologues comme les autres spécialistes se mobilisent pour rendre la spécialité attrayante et mettent en place de nouvelles pratiques adaptées aux besoins des patients mais aussi aux souhaits de jeunes collègues. L'échelon régional est essentiel : il permet de mettre en relation la démographie avec l'analyse quantitative des besoins régionaux de santé, l'organisation locale des soins, les contextes socio-économiques, les données épidémiologiques, les caractéristiques géographiques. ■

## Bibliographie

- Ministère de l'emploi et de la solidarité, DATAR, CREDES, Quel système de santé à l'horizon 2020? Rapport préparatoire au schéma des services collectifs sanitaires, Paris, 2000. 105 pages
- CHARPAK Y, KNOCKAERT R. Les médecins aujourd'hui en France. Actualité et dossier en santé publique. 15-66;32 :2000
- PARIS V, RENAUD T, SERMET . Des Comptes de la santé par pathologie: Un prototype sur l'année 1998.n° 188; 2002. 8 pages.
- Conseil national de l'Ordre des médecins de France, Démographie médicale française : situation au 1er janvier 2004, Paris, 2004. 10 page
- Centre de Sociologie et de Démographie Médicales, L'effectif des pneumologues français à l'horizon 2010, Paris, CSDM. Paris, 2000. 40 pages
- Mission "Démographie des professions de santé ". Berland Y. Rapport au ministre de la Santé. Paris. 92 pages

**Suite de la page 56**

diminution de la progression tumorale. La décision d'entreprendre une phase III visant à mesurer par rapport à une attitude thérapeutique standard le bénéfice clinique potentiel d'une thérapeutique ciblée est souvent délicate car de nombreuses données peuvent manquer :

- données issues des modèles pré-cliniques rarement applicables au comportement des tumeurs humaines ;
- dose biologique et schémas d'administration optimaux rarement définis par les études de phase I et II ;
- absence fréquente de test permettant de sélectionner les patients le plus susceptibles de bénéficier d'une thérapeutique donnée, dont le mécanisme d'action est souvent plus complexe que celui de l'inhibition de la cible supposée (exemple des inhibiteurs de la farnésyl-transférase) ;

- mesure du bénéfice clinique devant faire appel à des critères différents de la réponse ou de la survie, nécessitant d'adapter le design des études de phase III.

Le second problème est celui de la sélection éventuelle des patients à inclure dans les essais de phase III. Les critères de sélection peuvent être en effet :

- soit restrictifs, en se limitant aux tumeurs exprimant la cible supposée de la molécule testée, ce qui nécessite au préalable d'être certain de son mécanisme d'action et de la possibilité d'individualiser sans ambiguïté la cible dans les cellules tumorales (exemple du trastuzumab) mais cette façon de procéder restreint (en terme de marché) la population cible du traitement ;
- soit larges, notamment en l'absence de test disponible susceptible de corréler l'effet de la drogue testée à son activité clinique, avec

exploration a posteriori de la relation réponse clinique – expression de la cible prédite. Cette attitude expose à un résultat négatif par «dilution» du bénéfice obtenu chez une minorité de patients au sein de la population globale, et à rejeter une molécule jugée à tort inactive.

L'absence de sélection des patients et l'hétérogénéité moléculaire des tumeurs rendent compte probablement en grande partie la négativité de la plupart des grands essais de phase III conduits dans le domaine du cancer bronchique avec les thérapeutiques biologiques ciblées (tableau 5). Le développement conduit par l'industrie pharmaceutique avec une certaine précipitation est en partie responsable de ces échecs car, par définition, il est probable que la majorité de ces biothérapies (hormis peut-être les traitements ciblant l'angiogénèse tumorale) concernera certaines catégories de patients.

**IV- Conclusion**

Malgré certains espoirs déçus en raison d'un développement quelque peu hâtif, il est probable que les biothérapies viendront modifier profondément dans les 5 à 10 années à venir les algorithmes de prise en charge des CBNPC. Les résultats de grands essais pivots, notamment dans le domaine des traitements anti-angiogéniques, vont être disponibles cette année. L'évaluation des biothérapies va également contribuer à définir sur des critères biologiques des sous-groupes de patients pouvant bénéficier d'une prise en charge spécifique et adaptée ; la découverte du rôle des mutations de l'EGFR dans le cadre des adénocarcinomes se développant chez les sujets non tabagiques en est un premier exemple. L'association de plusieurs biothérapies selon le «profil biologique» des tumeurs pourra ouvrir de nouvelles perspectives [32]. Le coût de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CBNPC risque cependant d'augmenter notablement. ■

**BULLETIN D'ABONNEMENT****OUI**

je désire souscrire un abonnement annuel (4 numéros) à Officiel Santé.

Veuillez trouver ci-joint mon règlement pour la somme totale de 18,29 € à l'ordre de P.E.C.

 Chèque bancaire Chèque postal

NOM ..... PRÉNOM .....

ADRESSE .....

CODE POSTAL ..... VILLE .....

**Bulletin à compléter et à retourner à :****P.E.C. - Service Abonnements, 14, bd du Commandeur, 13009 Marseille****REMERCIEMENTS AUX PARTENAIRES D'OFFICIEL SANTÉ**

LABORATOIRES AMGEN

MUNICIPALITE DE CERGY PONTOISE

LABORATOIRES ALTANA PHARMA

LABORATOIRES MSD CHIBRET

LABORATOIRES GSK

LABORATOIRES NOVARTIS PHARMA

LABORATOIRES IVAX

LABORATOIRES NOVATECH

LA BOURBONNE

LABORATOIRES UCB