# Mutuelle et Santé



La résistance des bactéries aux antibiotiques est une menace grandissante La Revue de la MTRL Mutuelle et Santé n° 104

#### Vie de la MTRL

- Brèves
- Prévention santé seniors : Acte 1

3

### Suite chirurgicale

L'immobilisation plâtrée et ses contraintes : 10 questions-réponses pour tout savoir

8

### Économie de la santé

Infectiologie: Fin des brevets! Vive les phages!

13

### Soutenir la recherche

Innover contre le cancer avec le Centre Léon-Bérard

18

### Un continent à explorer

ICM : un institut à la pointe de la recherche en neurosciences

20

### Accompagnement des malades

La fatigue et le cancer : non, ce n'est pas une fatalité!

<u> 22</u>

Dans ce numéro, un cahier central de 16 pages, numérotées de l à XVI Colloque d'économie de la santé

Photo de couverture : © gpointstudio / Shutterstock



La Revue de la MTRL - Mutuelle et Santé est la publication officielle de la MTRL, une Mutuelle pour tous, 37, avenue Jean-Jaurès 69007 Lyon

37, avenue Jean-Jaurès 69007 Lyon Tél.: 04 72 60 13 02. Fax: 04 78 60 87 25 Internet: mtrl.fr et mtrl-id.com

e-mail: mtrlinfocom@mtrl.fr N° de CPPAP: 0422 M 05960.

 $26^{9}$  année – trimestriel – décembre 2019 – n° 104 Le numéro : 1 €, dans tous les bureaux et agences de la MTRL. Abonnement annuel : 4 €.

Directeur de la publication : Romain Migliorini. Administrateur : Thierry Thévenet.

Éditeur délégué : Les Éditions du Chaland. ISSN : 1253-921X

Impression: Roto France, 77185 Lognes.



### Pour sortir de l'impasse

est probable que vous n'ayez jamais entendu parler des bactériophages mais, compte tenu du nombre de bactéries pathogènes responsables de nos maladies infectieuses, vous vous dites aussitôt qu'il serait sûrement très utile de pouvoir enrôler à notre service ces combattants auxiliaires, depuis que l'abus des antibiotiques a développé des souches microbiennes qui leur sont résistantes. » C'est effectivement la première fois, dans cette revue, qu'étaient évoqués, sous la plume de Pierre Lance<sup>1</sup>, ces virus tueurs de bactéries, dont le rôle fut mis au jour et explicité, en France, par un biologiste franco-canadien, le docteur Félix d'Hérelle, en 1917.

Et l'auteur concluait à propos de ce nouvel allié, le bactériophage, étymologiquement "mangeur de bactéries" : « Ne serait-il pas grand temps que le monde médical songe à exploiter les avantages qu'il peut apporter dans la lutte contre les maladies infectieuses ? »

Pierre Lance récidivera cinq ans plus tard, dans ces mêmes colonnes<sup>2</sup>, en montrant comment la découverte de la pénicilline puis des antibiotiques avait relégué, depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, la phagothérapie au magasin des souvenirs, malgré quelques irréductibles comme le Dr Alain Dublanchet, du centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges, qui s'est particulièrement investi dans cette tentative de résurrection d'une thérapie oubliée. Selon ce dernier, il serait possible d'associer des bactériophages et des antibiotiques pour obtenir une efficacité thérapeutique accrue.

Il serait temps car la menace est sérieuse, les principaux producteurs d'antibiotiques au monde, installés en Inde et en Chine, par les rejets de leurs effluents et déchets dans l'environnement, provoquent une contamination des sols et des cours d'eau qui engendre la prolifération de superbactéries résistantes.

L'Assemblée générale de l'ONU s'est saisie officiellement de ce dossier mais le mal est profond et les perspectives ne sont pas encourageantes. Notre ami Jean Matouk y consacre un dossier très fourni en pages intérieures dont nous vous recommandons vivement la lecture. Un reportage de la chaîne Arte apporte également des témoignages touchants de patients faisant le voyage en Géorgie, où la phagothérapie continue d'être d'usage courant, pour des soins qu'ils ne trouvent plus dans leurs propres pays. En France pourtant, quelques services hospitaliers ont été "sélectionnés" — comme le service du Pr Tristan Ferry à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon — pour tester cette pratique médicale née il a un siècle et qui devrait retrouver une place de choix dans la médecine moderne.

Le président, Romain Migliorini

<sup>1.</sup> Revue de la MTRL, n° 75, sept. 2012.

<sup>2.</sup> Revue de la MTRL, nº 93, mars 2017.

Le conseil d'administration et toute l'équipe de la MTRL vous présentent leurs meilleurs vœux de bonne et heureuse année et d'excellente santé pour 2020

### LA MTRL LANCE UNE ENQUÊTE DE SATISFACTION

urant le mois de février 2020, la MTRL va réaliser une enquête téléphonique auprès de ses adhérents. Les personnes titulaires d'un contrat de Complémentaire Santé ou d'un contrat Réflexe Prévention Santé sont susceptibles d'être contactées.

Cette enquête nous permettra de recueillir votre satisfaction sur la gestion des remboursements de vos contrats santé ainsi que sur les nombreux services qui vous sont proposés tels que l'espace de consultation en ligne ou encore la Carte avance santé.

Votre participation nous est précieuse. Elle nous permettra de prendre en compte vos suggestions et vos attentes pour améliorer la qualité de nos services. D'avance, nous vous remercions vivement pour votre contribution.



a MTRL s'est associée depuis de très nombreuses années au Centre de Prévention des Ostéoporoses de l'hôpital Édouard-Herriot de Lyon (Unité INSERM). Cette structure très engagée dans la prévention des risques ostéoporotiques s'appuie notamment sur notre

Mutuelle pour proposer des dépistages très innovants. Depuis le début de cette collaboration, plusieurs centaines d'adhérents ont pu en bénéficier.

Plus récemment, Microbone a été lancée en 2019, cette étude portant sur les liens manifestes entre santé intestinale et risque d'ostéoporose. Une exclusivité MTRL.



## PARTENARIAT EN FAVEUR DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE POUR LES SALARIÉS DU CENTRE LÉON-BÉRARD

a MTRL est partenaire du Centre Léon-Bérard (Centre de lutte contre le cancer de Lyon, expert en soins, recherche & enseignement en cancérologie) depuis quinze ans, tant en termes de complémentaire santé que de mécénat et de soutien à la recherche. Un partenariat majeur.

En 2019, la Mutuelle a souhaité soutenir une initiative de prévention destinée au personnel du Centre. Une salle de sport a

été créée fin 2018 pour les patients du Centre. Depuis janvier 2019, elle est également ouverte sur certains créneaux horaires aux salariés, l'encadrement sportif étant assuré par des professeurs d'activité physique adaptée. Cette incitation à la

prissique adaptée. Cette incitation à la pratique sportive régulière s'inscrit dans une démarche de prévention des Troubles musculo-squelettiques (TMS) et des Risques socioprofessionnels (RPS).

La participation de la MTRL permet la prise en charge de cet encadrement sportif spécifique.





## Prévention santé seniors : Acte 1

Dans l'après-midi du 2 octobre s'est tenue la réunion de lancement de l'opération
Prévention santé seniors au siège de la MTRL, avenue Jean-Jaurès, avec les interventions
de deux gériatres éminents, les professeurs Claude Jeandel, du CHU de Montpellier,
et Marc Bonnefoy, de l'Hôpital Lyon Sud (HCL). Son thème central : Agir pour bien vieillir !
Les éléments importants à retenir de ces deux exposés pour ceux qui souhaitent s'engager
dans le suivi de cette étude que parraine la Mutuelle, en commençant
dans ce numéro de la revue par l'intervention du Pr Jeandel

'espérance de vie, c'est une chose, l'espérance de vie en bonne santé, c'en est une autre... et de loin préférable », nous dit Jean-Pierre Vacher, animateur de la réunion, qui rappelle, avant de donner la parole au Pr Jeandel, le contenu d'une étude récente de l'Insee, qui indique qu'en Auvergne - Rhône-Alpes la proportion de personnes âgées de plus de 75 ans devrait doubler d'ici à moins de trente ans, pour atteindre le nombre de 1 400 000, dont plus de 400 000 totalement dépendantes.

Le Pr Jeandel souhaiterait déjà que l'on s'abstienne de caractériser, comme des évidences, certains termes. À commencer par "personnes âgées", par exemple : par rapport à l'âge chronologique ? à l'apparence ? Un bon état de santé, ou la maladie, change tout cela.

De la même manière, il faudrait éviter de parler toujours de "vieillissement", comme une forme de stigmatisation des personnes âgées, toutes rangées dans une seule catégorie standard.

### Le processus de vieillissement

En fait, dès la naissance, le processus de vieillissement est enclenché et suivra son cours jusqu'à la mort de l'individu avec des phases d'accélération ou de relative latence, selon les circonstances de la vie et le comportement propre de chaque personne.

Ce qui n'empêche pas les êtres humains de chercher depuis la nuit des temps un moyen de ralentir ce processus, par des procédés parfois les plus bizarres, voire à l'inverser, comme la croyance en la fontaine de Jouvence.

La mauvaise nouvelle, nous prévient l'orateur, c'est qu'aujourd'hui il n'y a toujours pas de traitement miracle du vieillissement... "et j'espère qu'il n'y en aura jamais, ajoute-t-il, quel que soit le désir de transhumanisme que fantasment certains". En revanche, il existe des traitements contre les risques de maladies qui augmentent avec l'avancée en âge.

Chaque trajectoire de vie est singulière et les déterminants sont pluriels et interdépendants.

### Des déterminants pluriels et interdépendants

Déterminants génétiques et biologiques

#### Héritabilité

Déterminants socio-familiaux, conditions socio-économiques

### **Déterminants socio-professionnels**

### Environnement et expériences

- Les habitudes transmises dictent nos comportements Comportement alimentaire ++, hygiène de vie...
- ►L'éducation parentale
- ► L'environnement professionnel
- ► Les expériences vécues
- ►La perte des rôles sociaux ++

#### Déterminants médicaux : déficiences sensorielles

Les déterminants génétiques ont moins d'importance qu'on ne le croit, mais l'héritabilité est ce qui nous est transmis par nos proches dans les premières années de la vie (parents, milieu scolaire...). Les habitudes que l'on prend alors (comportements alimentaires, activité physique, hygiène, centres d'intérêt...) sont métabolisées par chacun à sa manière mais garderont une forte influence sur le devenir de l'enfant au passage de l'adolescence (vie sexuelle) puis à l'âge adulte avec son environnement professionnel et les expériences de la vie (affectives, médicales, traumatiques...). Ces dernières peuvent être vécues de façon totalement différentes selon les individus en fonction de leur résilience propre, et les pires endurées par certains (guerres, deuils, emprisonnement, conditions de vie épouvantables...) arrivent à être surmontées quand elles détruisent irrémédiablement la plupart de ceux qui les ont subies.

Ainsi, la période de construction de l'individu, selon tout ce qui précède, est majeure car elle conditionne la seconde phase. Tout ce qui a été acquis physiquement, psychologiquement, intellectuellement constitue la réserve dans laquelle on pourra puiser pour que la période normalement la plus accomplie

Vie de la MTRL

dure le plus longtemps possible avant que le déclin inévitable s'annonce. Ce capital-là, comme un capital financier, peut être géré avec mesure comme il peut être dilapidé par des conduites à risque (risques physiques ou autres) mais on n'évitera jamais le lot commun des phase de crise dans les parcours de vie.

Dans cette seconde partie de vie intervient nécessairement la notion de perte, comme on le voit sur le tableau suivant.

### Les phases de crise dans les parcours de vie

### La crise du milieu de vie

(de la trentaine à la cinquantaine)

- ►Un tournant entre l'état de jeune adulte et celui de la maturité
- ▶L'individu a fini de grandir et a commencé à vieillir

### La crise de la pleine maturité

(autour de soixante ou soixante-cing ans)

► Confrontation à une somme de pertes

Abandon du rôle de parent

Perte des responsabilités

Perte des fonctions sociales, associatives, syndicales...

Disparition du rôle conjugal associée au veuvage

Baisse des ressources financières

Chacun sait d'expérience que la vie n'est pas un long fleuve tranquille, et la lecture du tableau décrit tout ce qui arrive nécessairement – et tout ce qui peut arriver en sus – au cours de l'âge adulte.

L'approche fonctionnelle consiste, comme son nom l'indique, à considérer non plus l'élément structurel en tant que tel (le foie, les reins, le cœur, les poumons...) mais son niveau de fonction selon le type d'affection dont il est atteint, sans rapport direct avec l'affaiblissement supposé d'un patient parce qu'âgé : la capacité pulmonaire d'un quadragénaire fumeur peut être sensiblement réduite et celle d'un octogénaire actif au niveau optimal, la comparaison valant peu ou prou pour toutes les autres fonctions du corps.

Par contre, l'affaiblissement réel d'une personne âgée, ponctuellement à la suite d'une grippe sévère ou plus durablement sur une période de stress, à la suite d'un deuil, peut provoquer une fragilité consécutive à un amaigrissement, le plus souvent musculaire, que l'on appelle la sarcopénie : cette perte de muscle par rapport à la masse graisseuse est un fléau qui constitue une véritable épidémie silencieuse, dont on ne se rend pas trop compte soi-même mais qui affecte la stabilité du corps, la démarche, la résistance physique à l'effort... jusqu'à la chute, la fracture osseuse, la récupération difficile et jamais complète, etc.

### Évaluation globale de la cognition chez des individus âgés de 60 ans

### « Un cerveau ne s'use que si l'on ne s'en sert pas. »

On sait que les personnes qui exercent des professions qui mobilisent peu les fonctions intellectuelles, souvent dans des conditions de travail difficiles - travail posté, aux horaires alternant qui désynchronisent les rythmes biologiques... -, ont un vieillissement augmenté, ajoutant à l'usure physique une usure psychique, qui perturbe les fonctions cognitives.

L'inaction due au chômage plus ou moins long, à la maladie, à l'inaptitude pour quelque raison que ce soit, ne vaut guère mieux, ajoutant des années de vieillissement cognitif à l'âge réel, l'âge biologique.

En revanche, les activités volontaires, de travail bénévole, d'aide aux malades ou à la

famille, aux amis, suivre des cours, une formation, procurent une forme de jouvence tout à fait mesurable.



### Effets des facteurs explicatifs en année de vieillessement cognitif pour des individus âgés de 60 ans

Évaluation globale de la cognition (années de vieillessement cognitif)

| ctivité professionnelle                         |        |
|---|--------|
| une activité rémunérée                          | Ref.   |
| nactif depuis 0 à 4 ans                         | +1,38  |
| nactif depuis 5 à 9 ans                         | +1,64  |
| nactif depuis 10 à 14 ans                       | + 2,03 |
| nactif depuis 15 ans ou plus                    | +2,32  |
| 'a jamais travaillé                             | +3,23  |
| ctivité non professionnelle                     |        |
| ravail bénévole                                 | -1,75  |
| rendre soin d'une personne dépendante ou malade | - 0,81 |
| ider à la famille ou aux amis                   | - 2,09 |
| uivre une formation ou des cours                | - 3,08 |
| ller à une club de sport ou associatif          | - 2,10 |
|   | -0,26  |
| articiper à une activité religieuse             | -1     |

Source : Stéphane Adam (2010)

### Les maladies neurodégénératives (la maladie d'Alzheimer)

Aujourd'hui, la maladie d'Alzheimer affecte quelque 3 % des plus de 65 ans, c'est 20 % après 80 ans et autour de 30 % après 90 ans : c'est beaucoup, mais cela veut dire aussi que dans cette dernière tranche d'âge environ 70 % des personnes y échappent.

Aujourd'hui, pas de traitement curatif et pas de perspective d'en trouver mais on peut faire quelque chose : retarder l'apparition de la maladie.

Les facteurs de risque de démence sont des plus variés : d'abord l'âge, bien sûr (l'incidence double par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans), et les facteurs génétiques.

Le sexe féminin est le plus affecté après 80 ans (elles sont également les plus nombreuses au-delà de cette barrière d'âge).

On doit ajouter les antécédents familiaux, comme le bas niveau d'éducation, et aussi les traumatismes crâniens, la dépression, le veuvage, etc. ainsi, et surtout, que les facteurs de risque vasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, cholestérol, diabète...), les troubles du sommeil générant une consommation chronique de somnifères et de médications diverses.

Cependant, toutes ces causes ne relèvent pas de la fatalité et l'on sait très bien que des facteurs de protection existent, à portée de main si l'on peut dire : qu'elles relèvent du mode de vie (alimentation plus saine, consommation modérée d'alcool, activités de loisir) ou de l'activité physique maintenue tout au long de l'existence.

#### L'action de l'alimentation

Dans le domaine de l'alimentation, une étude intéressante sur le risque de démence et la consommation de poisson (rôle essentiel des oméga-3) sous réserve du risque, malheureusement fréquent, des polluants comme le mercure qui rendent dangereuse sa consommation trop fréquente.

Comme le tableau le relève, ceux qui ne mangent jamais de poisson ont 6 fois plus de risque de démence que ceux qui en consomment tous les jours (au Japon, par exemple).

## Risque de démence et consommation de poisson : Étude Paquid

|   |  | Démence |                        |  |  |
|---|--|---------|------------------------|--|--|
| 1674 personnes<br>de 68 ans et plus                       | Consommation de poisson et fruits de mer | n       | Incidence<br>pr 100 PA |  |  |
| vivant en Dordogne<br>et Gironde                          | une fois par jour                        | 1       | 1,00                   |  |  |
| indemme de démence  | une fois par semaine                     | 124     | 2,05                   |  |  |
| questionnaire de fréquence<br>alimentaire à l'inclusion   | de temps en temps                        | 35      | 2,90                   |  |  |
| pendant le suivi (2,5 et 7 ans)<br>enregistrement des cas | jamais                                   | 10      | 6,61                   |  |  |

Barberger, BMJ, 2002

Rôle essentiel également des anti-oxydants contenus dans les fruits et les légumes, dont les vitamines empêchent les radicaux libres d'attaquer nos membranes cellulaires.

À cet égard, l'alimentation méditerranéenne paraît être la plus intéressante pour une nourriture "au long cours", réunissant les éléments nutritifs les plus favorables au maintien d'une bonne santé.

### Le rôle de l'activité physique

L'activité physique (pas nécessairement le sport) est indispensable pour le maintien d'une qualité musculaire efficace ainsi que l'équilibre, le souffle, la souplesse, l'endurance : la marche régulière, la natation, pourquoi pas le ménage, le jardinage, le bricolage, etc.

### Maladie d'Alzheimer et exercice physique

1449 sujets: 50,6 ans (plus ou moins 6 ans)

► revus 21 ans plus tard

► moyenne d'âge : 71,6 ans (plus ou moins 4,1 ans)

515 : activité physique

(avec essoufflements et sueurs) 2 fois par semaine

▶15 démences (2,92 %) dont 10 maladie d'Alzheimer (2 %)

736 : sédentaires

▶ 38 démences (5,2 %) dont 31 maladie d'Alzheimer (4,3 %)

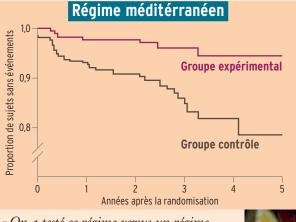
L'activité physique autour de la cinquantaine réduit le risque de maladie d'Alzheimer 20 ans plus tard

### Des cibles et des objectifs

« Nous sommes des organismes entiers, pas des pièces détachées »

Il faut donc avoir une approche globale des activités bénéfiques pour le bien-être et la qualité de vie. Au niveau cérébral, la connaissance, l'envie de faire ou d'apprendre, la gestion de émotions. Pour les organes des sens, le maintien d'une bonne vue, la qualité de l'ouïe : beaucoup de personnes âgées ne sont pas appareillées et finissent par s'enfermer dans cette infirmité qui les isole des autres...

On a vu le contrôle postural et l'équilibre, la qualité de l'appareil locomoteur, et puis le vieillissement cutané, les fonctions sphinctériennes, le risque vasculaire, le vieillissement immunitaire, la fonction sexuelle et la libido, enfin tout ce qui fait le bien-être et la qualité de vie.



« On a testé ce régime versus un régime autre et on a arrêté l'étude très vite puisqu'il y avait beaucoup plus de survivants chez ceux qui suivaient le régime méditerranéen. » Pr Jeandel





force musculaire





équilibre/posture



fonctions cardiovasculaires



cognition







**handicaps** 

Les effets bénéfiques des différentes activités physiques

Amélioration de la force musculaire, de l'équilibre (pour éviter les chutes), réduction des risques de fracture, amélioration du système cardiaque, vasculaire, pulmonaire, amélioration de la mémoire, réduction du risque de dépression, amélioration de l'image de soi, recherche de lien social et donc augmentation de l'espérance de vie en bonne santé.

Qui dit mieux ?

### L'utilisation optimale des nutriments essentiels à la bonne santé des personnes âgées

### Annorts recommandés

|          | Apports recommunes  |
|----------|---|
| Énergie  | femmes : 1600-2000 calories par jour (> 30 kcal/kg/jour) hommes : 2000-2400 calories par jour (> 30 kcal/kg/jour) |
| Glucides | 50-55 % de l'énergie  |
| Protides | 1 à 1,2 gramme par kilo par jour  |
| Lipides  | 1 cuillière à soupe d'huile végétale, poisson, viande   |
| Fibres   | tous les jours 20 à 25 grammes  |

### Les clés d'un vieillissement optimal

Stimulation sensorielle versus désafférentation sensorielle (sous-utilisation)

Activité physique versus déconditionnement physique et désafférentation sensorielle (sous-utilisation)

Stimulation cognitive versus déconditionnement intellectuel

**Équilibre** nutritionnel (micronutriments antioxydants, AGPI)

Projet de vie

NB: Nous publierons la seconde partie de cette conférence du 2 octobre dans le prochain numéro de la revue, avec l'intervention du Pr Marc Bonnefoy

# L'immobilisation plâtrée 10 questions-réponses

En orthopédie-traumatologie, la contention de nombreuses lésions représente ou un adjuvant d'une autre méthode thérapeutique. L'immobilisation plâtrée demeure très largement utilisée à tous les âges. La mise en place de cette immobilisation

la suite d'une fracture, d'une entorse ou encore d'une intervention chirurgicale, on vient de vous poser un "plâtre" qui va permettre de soigner votre blessure tout en soulageant vos douleurs. Ce terme "plâtre" est devenu générique pour parler d'immobilisation : si les bandes plâtrées traditionnelles au plâtre de Paris, inventées au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle sont toujours utilisées, elles sont souvent actuellement des bandes en résine ou en matériaux synthétiques thermo-formables depuis les années 1970.

Pour que ce plâtre soit pleinement efficace et sans dangers, il est impératif de suivre quelques règles d'utilisation et des consignes très simples, mais aussi de connaître les éventuelles complications qui réclament de consulter de toute urgence un médecin. De façon simple, toute douleur sous plâtre qui persiste ou réapparaît est anormale.

### I. Les premiers jours, à cause de mon plâtre, pour quelles raisons devrais-je revoir d'urgence un médecin ou me diriger vers le service d'urgence de l'hôpital le plus proche?

- « J'ai l'impression que, sous le plâtre, le gonflement (appelé œdème) s'est intensifié et que le plâtre me serre trop. »
- « J'ai l'impression que le plâtre me serre encore trop » : pourtant on a déjà desserré la bande autour de l'attelle plâtrée (appelée gouttière, qui n'entoure votre membre que sur une demi-circonférence).
- « La douleur de mon membre sous le plâtre a augmenté, voire a repris. »
- « Aucune position, même en surélevant en permanence le membre, ni aucun médicament contre la douleur ne calme la douleur que j'ai avec ce plâtre. »

### Les orteils sont gonflés et/ou violets et/ou froids.

- « Mes doigts ou mes orteils sont de plus en plus gonflés, ils sont devenus violets ou sont décolorés tout blancs, et/ou sont froids voire glacés. » (Le plâtre trop serré entraîne une congestion veineuse).

- « Je sens dans mes doigts ou dans mes orteils, qui sont gonflés, des picotements, des fourmillements ou des brûlures. »

### Les doigts sont gonflés et/ou fourmillent.

- « Je ne sens pas bien mes doigts ou mes orteils quand on les touche. »
- « Mes doigts ou mes orteils sont de plus en plus engourdis ; j'éprouve de plus en plus de difficultés à les bouger et cela me fait de plus en plus mal quand on me les bouge. »
- « Ma peau est rouge ou à vif autour du plâtre. »
- « Alors que je suis porteur d'un corset plâtré, j'ai le hoquet ou des nausées ou des vomissements. »

Toutes ces situations rapportées par un adulte ou un enfant sont anormales.

Elles nécessitent impérativement et d'urgence de fendre, de desserrer, d'écarter, voire de remplacer le plâtre, en tout cas de consulter un médecin immédiatement.

La règle d'or est d'enlever complètement le plâtre si le soulagement n'est pas immédiat pour un examen clinique complet, pour établir le diagnostic et traiter la complication.

### Écartement d'un plâtre pour lever une compression.

En effet, l'ædème lié au traumatisme et la contention non extensible vous exposent au risque de compression des muscles et des nerfs appelé syndrome compartimental ou de compression sousplâtre : cela peut aboutir en quelques heures à l'ischémie définitive des muscles, c'est-à-dire à leur mort. Ce risque est plus élevé avec les immobilisations rigides en résine, qui permettent moins le gonflement que celles en plâtre.

# et ses contraintes: pour tout savoir

le traitement lui-même une méthode de traitement moulée est un acte médical.

### II. On vient de me poser un plâtre. Quelles sont les précautions à prendre les premières 48-72 heures ?

- Le gonflement (l'œdème) sous le plâtre, dû à votre blessure, peut entraîner au début une impression d'être "serré" dans le plâtre ou l'attelle qui ont été moulés sur votre membre. Il est très important d'aider à faire diminuer l'œdème pour réduire la douleur.
- Afin d'éviter un effet de garrot, qui empêcherait le retour veineux du membre et augmenterait l'œdème, il est interdit de rouler la manche de votre chemise, de votre pull ou le bas de votre pantalon au-dessus du plâtre.
- Si vous portez une attelle maintenue par une bande, vous pouvez la desserrer, mais sans quitter l'attelle.

### Pour faire diminuer l'œdème

- Appliquez régulièrement de la glace placée dans un sac plastique sur toute la longueur du plâtre ou de l'attelle.
- Surélever en permanence votre membre immobilisé.

### Surélever le plâtre du membre supérieur.



Surélevez votre membre supérieur (votre bras, avant-bras et main) : quand vous êtes debout, maintenez-le par une écharpe de façon à ce que le poignet soit plus haut que le coude par rapport à l'horizontale.

Quand vous êtes allongé, surélevez la main sur un coussin.

## Surélever le plâtre du membre inférieur et les pieds du lit.

Surélevez votre membre inférieur (votre cuisse, jambe et pied) : le plus souvent possible, asseyez-vous en faisant reposer le talon sur une chaise afin que la cheville soit plus haute que le genou. La nuit, surélevez les pieds du lit de 10 cm.





#### À savoir

- Dans les premières heures, votre plâtre va vous paraître lourd. Il va s'alléger rapidement en séchant.
- Si vous portez une "botte de marche", ne marchezpas dessus jusqu'à ce qu'elle soit complètement sèche et dure (soit environ 1 heure pour les immobilisations en résine et de 36 h à 48 h pour celles en plâtre).

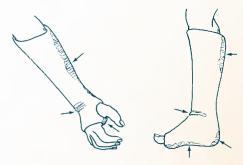
Botte de marche.

## III. Ensuite, comment dois-je surveiller régulièrement mon plâtre?

- Inspectez la peau aux extrémités du plâtre : vérifiez que la peau ne soit pas blessée par les bords du plâtre, qu'elle ne soit pas irritée, enflammée ou avec des phlyctènes (des bulles sur la peau remplies de sérosité transparente), voire coupée.
- Inspectez le plâtre pour vous assurer qu'il reste propre : si des taches apparaissent à travers le plâtre s'accompagnant ou non d'odeurs nauséabondes, cela peut traduire une macération, une souffrance de la peau sous le plâtre (phlyctènes), voire l'apparition de pus correspondant à une infection de plaies ou de la cicatrice chirurgicale ou d'escarres sous le plâtre.

### Plâtres avec des zones de craquelures et/ou de faiblesses.

Inspectez l'état général du plâtre : s'il devient craquelé ou si des points mous se développent par endroit, ou s'il est cassé, il n'est plus efficace.



### Botte plâtrée trop lâche descendant trop.

Si votre membre peut bouger facilement, descendre à l'intérieur du plâtre, sa fonction d'immobilisation n'est plus assurée, il n'est donc plus efficace. Le plâtre est devenu trop grand en raison de la diminution de l'œdème et de la fonte de vos muscles.



Dans toutes ces situations, contactez impérativement et rapidement un médecin pour qu'il réalise un nouveau plâtre efficace.

# IV. Quelles sont les précautions à prendre dans la vie quotidienne pour ne pas abîmer mon plâtre et lui conserver son efficacité?

- Le plâtre qui immobilise votre blessure pendant qu'elle guérit est fragile. Il faut en prendre soin grâce à quelques mesures de simple bon sens.
- Ne le vernissez pas dans l'idée de le rendre étanche : cela empêcherait l'évaporation naturelle et provoquerait une macération sous le plâtre.
- Évitez de le salir, évitez que du sable (à la plage) pénètre à l'intérieur.
- Ne tirez pas, ne coupez pas, ne retirez pas le rembourrage intérieur.
- Ne cassez pas, ne coupez pas les bords du plâtre, ne raccourcissez pas le plâtre, qui va devenir inefficace ou entraîner des appuis intempestifs dangereux.



Allez expliquer à un enfant en été au bord de la mer que l'on ne peut pas se baigner avec un plâtre!

- Le plâtre doit rester au sec : il est très important de ne pas le mouiller ou l'humidifier car cela le fragilise et le rend inefficace. De même, le jersey (tissu placé entre la peau et le plâtre) doit rester bien sec. En aucun cas, ne passez votre plâtre sous l'eau (même s'il est en résine), au risque que l'humidité l'affaiblisse, détrempe le rembourrage intérieur et cause une irritation.
- Vous pouvez prendre une douche à condition que le plâtre soit protégé de deux épaisseurs de sacs plastiques (fixés par un sparadrap qui devra assurer une parfaite étanchéité) ou par des protections spécialement conçues pour les plâtres, en vente dans les pharmacies.

Même s'il est recouvert, ne placez pas le plâtre sous l'eau courante, un simple trou d'épingle dans la couverture plastique risquant de le détremper.

Même bien protégé, maintenez toujours le membre plâtré éloigné de l'eau : utilisez un gant de toilette bien essoré, prenez une douche rapide sans diriger le jet vers le plâtre ou prenez un bain en maintenant le membre plâtré à l'extérieur de la baignoire.

Pour les plus petits, on peut utiliser une lotion nettoyante sans rinçage ou des lingettes pour faire la toilette.

• Si vous portez un corset, limitez la dilatation de l'estomac en fractionnant votre alimentation en cinq repas par jour, en supprimant les boissons gazeuses et les chewing-gums.

Ne conduisez pas un véhicule ou un deux-roues avec un plâtre ! C'est strictement interdit. En cas d'accident, votre responsabilité serait engagée sans couverture de votre assurance.

# V. Le médecin m'a prescrit un traitement anticoagulant quotidien pour prévenir la phlébite sous plâtre (formation de caillots dans les veines du membre). Puis-je m'en passer?

- Non, dès la puberté, ce traitement est obligatoire quand vous portez un plâtre sur le membre inférieur que vous marchiez en appuyant ou non sur votre plâtre ou quand vous portez un corset plâtré pour une fracture du rachis.
- Ne l'interrompez en aucun cas sans avis médical et respectez les consignes de surveillance, généralement par prises de sang, que le médecin vous a prescrites.
- Si vous constatiez l'apparition d'un saignement du nez ou des gencives, consultez immédiatement un médecin, cela peut correspondre à un surdosage du traitement préventif.
- Cependant, malgré le traitement anticoagulant préventif, une phlébite peut apparaître : généralement, une douleur importante sous le plâtre survient ; cette douleur est exacerbée par la mise en extension des orteils. Cela nécessite de consulter d'urgence un médecin.

# VI. Quand dois-je consulter le chirurgien orthopédiste pour la surveillance de mon traitement par plâtre?

Suivez impérativement la continuité des rendezvous de consultations qu'on vous a donnés dès la réalisation de votre plâtre.

- La première consultation de suivi se déroule en général 48 heures après la confection du plâtre. La surveillance continue les semaines suivantes, le plus souvent 8, 21 et 45 jours après la pose du plâtre, puis ensuite tous les mois.
- À chaque fois, des radiographies du membre avec le plâtre sont effectuées pour contrôler le bon moulage du plâtre ainsi que l'évolution de votre fracture : le chirurgien contrôle sur ces radiographies l'absence de déplacement de la fracture et sa consolidation progressive.

# VII. Pourquoi faut-il faire des exercices physiques du membre immobilisé par le plâtre?

- L'immobilisation par le plâtre entraîne, par non-usage des muscles, une perte de leur force, et par non-usage des articulations, leur enraidissement.
- Des exercices quotidiens d'entretien des muscles sont nécessaires (surtout au membre inférieur) : plusieurs fois par heure, contractez volontairement vos muscles sous le plâtre et faites bouger les articulations du membre qui sont libres et notamment celles des doigts ou des orteils.

Ces exercices vous aideront à conserver le plus possible une force musculaire normale et la mobilité de vos articulations. De plus, ces contractions musculaires réalisées favorisent la circulation veineuse.



### VIII. La peau me démange sous le plâtre. Que faire ?

- Cela peut arriver, surtout au début. Même s'il peut être difficile de résister, le mieux est de parvenir à ne pas se gratter, voire de se gratter ailleurs et d'attendre que cela passe.
- N'essayez pas de vous gratter en introduisant une aiguille à tricoter sous le plâtre : la sensation de démangeaison ne fera qu'empirer et vous risqueriez d'abîmer votre peau sans vous en apercevoir, le port du plâtre diminuant la perception de la douleur au niveau de la peau : vous risquez de créer une plaie qu'on ne pourrait soigner qu'en ôtant le plâtre. De plus, l'objet utilisé pourrait se casser et se coincer entre le plâtre et la peau avec un risque d'infection de la peau (si c'était le cas contactez rapidement votre médecin pour retirer l'objet et re-confectionner le plâtre).
- Si les démangeaisons sont trop intenses et que vous sentez que vous n'arriverez pas à résister, il vaut mieux trouver un objet sans danger pour se gratter (c'est-à-dire un objet suffisamment long pour ne pas se coincer sous le plâtre, souple mais solide en plastique par exemple et toujours propre).
- Si les démangeaisons persistent et vous gênent vraiment, contactez votre médecin qui pourra prescrire un médicament de type antihistaminique agissant contre les démangeaisons.
- De même, chez les enfants, le plâtre est une cachette risquée : en retirant les plâtres, on fait quelquefois des trouvailles : perles, billets de banque, pièces, petits éléments de jouets. En effet, les enfants oublient ou n'osent pas toujours dire qu'un objet est coincé sous leur plâtre, surtout s'ils l'ont introduit volontairement. Or tous ces objets peuvent générer des lésions de la peau, parfois graves, et il est donc important qu'un enfant informe immédiatement un adulte si cela arrive.



## IX. Pourquoi ne dois-je pas retirer moi-même mon plâtre?

- Décider d'enlever un plâtre (ablation) est un acte médical qui engage la responsabilité du médecin. Seul ce dernier peut le retirer dès lors qu'il estime que l'entorse est suffisamment guérie, ou qu'après une fracture l'os est assez consolidé pour supporter les contraintes physiques de la vie quotidienne sans la protection du plâtre.
- En retirant vous-même votre plâtre, vous risqueriez de couper votre peau (avec les risques d'infection que cela entraîne).
- Si l'ablation doit être réalisée par un médecin d'une autre région, le médecin qui a confectionné le plâtre aura pu vous remettre une fiche relative à sa technique (épaisseur, coton, jersey) pour faciliter son ablation sans blesser votre peau.

# X. Comment s'effectue le retrait du plâtre, comment sera le membre une fois le plâtre enlevé et que devrais-je faire alors?

• Le plâtre est d'abord fendu grâce une scie vibrante, en fait une roue dentée qui oscille : même si cela est bruyant, cela ne fait pas mal et la roue ne peut pas couper la peau. Ensuite, on utilise une pince qui écarte les deux parties du plâtre coupé. Enfin, on coupe le jersey (tissu placé entre la peau et le plâtre) avec des ciseaux à bouts ronds et l'on retire l'ensemble du plâtre.

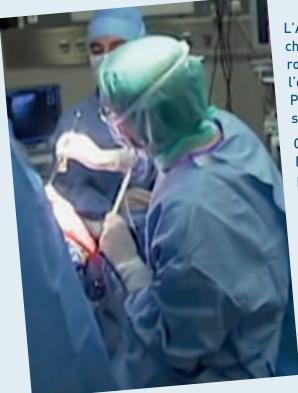
• On observe une couleur de peau changée, décolorée, une peau sèche, des mauvaises odeurs, une pousse des poils, une perte locale de la masse musculaire : tout cela peut impressionner, rassurez-vous, au bout de quelques jours, tout reviendra à la normale.

#### **ENSUITE...**

- Les enfants, la plupart du temps, n'ont pas besoin de faire de la rééducation : en reprenant la vie de tous les jours, en bougeant, en courant, le bras ou la jambe se remusclera tout seul.
- Les adultes, en revanche, auront besoin de faire de la rééducation pour récupérer la mobilité normale des articulations immobilisées et se remuscler, tout en respectant les consignes d'appui sur le membre qui auront été données (appui autorisé ou interdit en fonction de la guérison des blessures).
- Schuind F, Moulart F, Liegeois JM, Dejaie L, Strens C, Burny F. La contention orthopédique. Acta Orthop Belg. 2002;68:439-61.
- Bel JC. Surveillance d'un malade sous plâtre. Orthopédie Traumatologie Collège Français des Chirurgiens Orthopédistes et Traumatologues (CFCOT). Paris: Ellipses. 2017;329-48.

Article rédigé avec le concours du Dr Jean-Christophe Bel, chirurgien orthopédiste et traumatologue à l'Hôpital Édouard-Herriot de Lyon (HCL), membre de l'Académie nationale de chirurgie et de la Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique.

# Neuvième colloque d'économie de la santé organisé par la MTRL et l'association Charles-Gide avec le concours de l'Académie nationale de chirurgie



L'Académie nationale de chirurgie, plus ancienne société chirurgicale savante de France, en succédant à l'Académie royale de chirurgie (née en 1731), est chargée de diffuser l'éthique, le savoir et le savoir-faire de la chirurgie française. Partenaire de cette institution de référence, la MTRL soutient son action, son développement et les travaux qu'elle mène.

Cette année, le colloque d'économie de la santé que notre Mutuelle organise depuis 2011 change de décor symbolique pour pénétrer virtuellement dans la salle d'opération : chirurgie du cancer du col utérin, du cancer du sein, dépistage du cancer de la prostate feront l'objet des exposés d'experts réunis par le Pr Xavier Martin, président de l'Académie. La formule habituelle de notre colloque prend un tour plus universitaire, où le débat traditionnel suivant les exposés reste nécessairement circonscrit à des spécialistes, mais l'esprit reste le même : une rencontre avec des professionnels qui ôtent leur masque et nous parlent simplement de ce que nous redoutons tant lorsque nous sommes entre leurs mains.

# Dépistage, prévention et stratégie chirurgicale

Les débats avaient lieu dans la salle de théâtre du musée Gadagne, dans le Vieux-Lyon, et ils réunissaient :



Peter Boyle épidémiologiste, président-fondateur d'International Prevention Research Institute, Lyon





Carole Mathelin gynécologie obstétrique, CHU Strasbourg Hautepierre



Marc Colombel chirurgien urologue CHU Lyon Edouard-Herriot



**Xavier Martin** président de l'Académie nationale de chirurgie

**Jean-Louis Touraine** professeur d'immunologie, député du Rhône





Jean Matouk professeur honoraire de sciences économiques

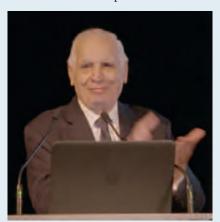
### ACCUEIL PAR M. ROMAIN MIGLIORINI

Monsieur le président de l'Académie nationale de chirurgie, professeur Xavier Martin, professeurs et docteurs, mesdames et messieurs, chers amis mutualistes

e suis très heureux de vous accueillir à l'occasion de ce neuvième colloque d'économie de la santé, un rendez-vous pour créer des échanges, informer, partager et susciter des débats, des propositions et contributions sur les sujets de santé les plus pertinents.

Cette année, le colloque est organisé avec le concours de l'Académie nationale de chirurgie, la plus ancienne société savante de France, chargée de diffuser l'éthique, le savoir et le savoir-faire de la chirurgie française. La MTRL est partenaire de l'Académie de chirurgie dont elle soutient l'action, le développement et les travaux de référence.

Le thème de ce colloque est passionnant : dépistage, prévention et stratégie chirurgicale. Il permet d'aborder le lien entre le monde par nature curatif de la chirurgie et la prévention, qui permet de réduire et d'endiguer des risques.



Nous le verrons avec la prévention des cancers, la chirurgie peut faire et fait beaucoup : elle répare et fait œuvre de prévention. Le monde de la chirurgie a donc toute sa place dans la mission préventive qui est la nôtre et qui doit être celle du système de santé publique.

Je veux remercier tous les intervenants de leur présence, nous en sommes honorés. Merci également au Dr Gleyze, très engagé dans la coordination de ce colloque et à Jean Matouk, dont l'expertise en matière économique est si utile à nos travaux. Merci également au Pr Jean-Louis Touraine.

Au sein du groupe Crédit Mutuel Alliance fédérale, la MTRL est très attachée à ses missions de pôle prévention. Nous sommes fiers de contribuer au projet ambitieux et légitime que notre groupe porte en faveur de la qualité de santé.

**Jean-Pierre Vacher**: Professeur Xavier Martin, à votre tour de nous dire un mot de cette institution créée en 1731 sous l'appellation d'Académie royale de chirurgie et transformée en Académie nationale de chirurgie en 1793. Qu'est-elle devenue près de 290 ans après sa création, à quoi sert-elle ? Pourquoi ce partenariat avec la MTRL ? Qu'attendez-vous de ce partenariat ?

**Xavier Martin**: Je suis particulièrement content de partager un partenariat avec une mutuelle dont les objectifs coïncident avec une nouvelle orientation de l'Académie de chirurgie. Cette Académie est une société scientifique dont le but est de diffuser le savoir et l'expertise. Notre principale diffusion est tournée vers nos collègues chirurgiens mais, cette année, nous commençons à nous adresser également aux patients. Il apparaît que certains nouveaux traitements et opérations sont d'abord médiatisés dans la grande presse, nous souhaitons donc informer les patients sur ces nouvelles techniques et leur fiabilité. Ce colloque fait coïncider celui de l'Académie et celui de la MTRL, avec un programme adapté au grand public : l'information, la prévention et le dépistage ont-ils modifié nos techniques chirurgicales ?



### Jean-Pierre Vacher: Les quatre grands sujets abordés:

- Les aspects épidémiologiques de la prévention, par le Pr Peter Boyle, épidémiologiste et président fondateur de l'IPRI à Lyon.
- ▶ Le cancer du sein, dépistage et évolution de la prise en charge chirurgicale, par le Pr Carole Mathelin, gynécologue obstétricienne au CHU de Strasbourg.
- La vaccination contre les papillomavirus, le cancer du col utérin et les autres cancers, par le Pr Richard Villet, spécialiste de chirurgie viscérale et gynécologique et précédent président de l'Académie nationale de chirurgie.
- ▶ Dépistage du cancer de la prostate : l'incidence sur la chirurgie, par le Pr Marc Colombel, chirurgien urologue au CHU Lyon Édouard-Herriot.

**Pascal Gleyze**: La prévention ne se résume pas à éviter d'être malade. Être dans la prévention signifie anticiper sur les événements de sa vie, les bons et les mauvais. Au travers de cette dimension éthique et philosophique de chaque être humain, la prévention construit notre quotidien. On dit qu'une vie est subie lorsqu'elle est passive...



Une vie active est celle que l'on construit avec des envies et des projets, sans subir les événements. La dimension de la prévention se situe bien au-delà de la pathologie, c'est une vision positive de la vie.

Quid de la chirurgie ? Lorsque l'on doit subir une prise en charge médico-chirurgicale, il s'agit de prévenir pour bien suivre l'observance du traitement, devenir un patient actif et partenaire, se préparer au mieux à l'acte et à l'après-chirurgie. Bien au-delà de l'acte chirurgical, la notion de prévention est directement impliquée dans la chirurgie. Il y a cinquante ans, l'acte chirurgical était lourd, invasif, traumatique, avec des atteintes lourdes à l'intégrité corporelle des gens, mais il a énormément évolué. Aujourd'hui, nous sommes dans la microchirurgie, l'ambulatoire, le mini-invasif, l'arthroscopie. Dans ma discipline, l'orthopédie, 90 % des opérations se font en chirurgie arthroscopique et près de 70 % en ambulatoire.

L'Académie de chirurgie, garante des valeurs de la chirurgie, s'implique dans la notion même de prévention, l'éducation du patient et du praticien de santé.

**Jean-Pierre Vacher** : Le Pr Peter Boyle a travaillé à Glasgow, Boston, Milan et Lyon, il a été directeur du Centre international de recherche sur le cancer de Lyon entre 2004 et 2008, puis fondateur en 2009 de l'IPRI (International Prevention Research Institute).

Ses travaux ont principalement porté sur la prévention du cancer du poumon, du sein et de la prostate, et sur l'étude de la mondialisation du cancer.

L'épidémiologie est une discipline scientifique qui étudie les problèmes de santé dans les populations humaines, leur fréquence et distribution dans le temps et l'espace, ainsi que les facteurs influents sur la santé et les maladies de populations. En ce qui concerne ces aspects épidémiologiques, que faut-il retenir d'une stratégie chirurgicale liée au dépistage et à la prévention ?

**Peter Boyle**: D'abord une ou deux définitions: l'Europe des 15 ou UE15 fait référence aux 15 Etats membres de l'Union Européenne avant 2004. Ces pays sont: l'Autriche, la Belgique, le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne, la Grèce, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas, le Portugal, l'Espagne, la Suède et le Royaume-Uni. C'est l'Europe des 15 qui a lancé le programme "L'Europe contre le cancer" dans les années 1980.

La nouvelle Europe fait référence aux pays qui ont rejoint l'Union Européenne après 2004. Ces pays sont la Bulgarie, la Croatie, Chypre, la République Tchèque, l'Estonie, la Hongrie, la Lettonie, la Lituanie, Malte, la Pologne, la Roumanie, la Slovaquie et la Slovénie.

L'espérance de vie varie entre les hommes et les femmes dans toute l'Europe : l'espérance de vie en bonne santé est le nombre moyen d'années qu'un nouveau-né peut espérer vivre

en parfaite santé en étant "non affaibli par des maladies ou des blessures invalidantes". Cela est très important pour le futur de la santé. L'espérance de vie en bonne santé est calculée en ajustant l'espérance de vie totale en fonction du temps passé en mauvaise santé.

En France, l'espérance de vie d'un homme est de 80,1 ans, mais son espérance de vie en bonne santé est de 71,8 ans. Chez une femme, l'espérance de vie en bonne santé est de 74,9 ans. Mais l'important est la différence. Les hommes peuvent vivre en moyenne 8,3 ans en mauvaise santé et les femmes 10,8 ans. La prévention peut réduire ce chiffre.

Par ailleurs, dans les pays d'Europe de l'Ouest, la mortalité liée au cancer est en train de diminuer chez les hommes, tout comme la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires et à l'infarctus du myocarde. Chez les femmes, la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires diminue drastiquement et le cancer baisse légèrement. Les chiffres de la mortalité liée au cancer dans l'Europe des 15 depuis 1950 nous montrent que, chez les femmes, la mortalité diminue depuis 1990. Chez les hommes, la baisse de la mortalité est très marquée ces dernières années. On constate que les variations entre les pays se réduisent énormément.

Le nombre de maladies cardiovasculaires chute dans tous les pays, pour les hommes et les femmes. L'infarctus du myocarde diminue et, chez les femmes, le cancer est stable mais diminue légèrement. Chez les femmes, la mortalité diminue depuis 1990. La mortalité liée aux cancers diminue significativement chez les hommes, et les variations de mortalité entre les pays d'Europe diminuent également.

Concernant les maladies cardiovasculaires et l'infarctus du myocarde, on constate de fortes chutes dans tous les pays d'Europe de l'Ouest, pour les hommes et les femmes. Les progrès réalisés sont liés à plusieurs facteurs : baisse du tabagisme, amélioration des traitements, aspirine, statines, anti-hypertenseurs, et à l'augmentation de l'exercice physique.

On souhaiterait une vie plus longue en meilleure santé. En janvier 2020, l'IPRI publiera une revue scientifique intitulée *Recommandations pour une vie plus longue et en meilleure santé.* Ce travail est le plus complet à ce jour sur la prévention et le premier à être entièrement établi sur des bases scientifiques.

Qu'en est-il de l'utilisation de l'aspirine ? Les effets de l'aspirine sur le cancer ne sont visibles qu'après trois ans d'utilisation et certains bénéfices durent plusieurs années après l'arrêt du traitement chez les utilisateurs de longue durée. Des doses plus élevées ne semblent pas conférer de bénéfice supplémentaire mais elles augmentent les toxicités.

### ON DOIT SE POSER LA QUESTION D'UNE POLITIQUE NATIONALE SUR L'UTILISATION RÉGULIÈRE DE L'ASPIRINE

Chez les personnes de risque moyen, âgées entre 50 et 65 ans et prenant de l'aspirine pendant dix ans, il y aurait une réduction entre 7 % chez les femmes et 9 % chez les hommes du nombre de cancers, d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 15 ans, et une réduction globale de 4 % de tous les décès sur une période de 20 ans. On doit se poser la question d'une politique nationale sur l'utilisation régulière d'aspirine.

Un gros problème perdure : l'alcool. Parmi tous les décès dans le monde, 3,8 % sont dus à l'alcool. L'impact de l'alcool est le plus élevé en Europe, causant environ 6,5 % des décès (11 % chez les hommes et 1,8 % chez les femmes). On a fait la guerre contre le tabac et depuis dix ans on essaie de faire la guerre contre l'alcool mais c'est très difficile.

La consommation d'alcool est associée à l'incidence et à la mortalité d'un grand nombre de pathologies telles que la dépendance à l'alcool, le cancer des voies aérodigestives supérieures, le cancer colorectal, la cirrhose, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les troubles neuropsychiatriques, les blessures intentionnelles et non intentionnelles, l'homicide et le suicide.

Concernant la prévention du cancer par la vaccination, on admet qu'environ 15 à 20 % des cancers dans le monde peuvent être attribués à une infection chronique par des agents spécifiques. Cette proportion est plus élevée dans les pays à ressources faibles et moyennes (jusqu'à 30 % et plus) que dans les pays à ressources élevées (moins de 10 %). La proportion des cancers du foie liés à l'hépatite B ou à l'hépatite C en 2002 a été estimée à 23 % et 20 % respectivement dans les pays développés, et à 59 % et 33 % dans les pays en développement. Ces virus provoquent

également un grand nombre de décès dus à une maladie chronique du foie qui ne progresse pas vers un cancer. Il n'existe malheureusement pas de vaccin contre l'hépatite C mais le vaccin de l'hépatite B est disponible depuis près de trente ans.

Les résultats de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) sont très intéressants. En Écosse, un programme national de vaccination avec le vaccin bivalent a été lancé en 2008 dans les écoles ; il ciblait les filles de 12 à 13 ans. Un programme de rattrapage était disponible jusqu'à l'âge de 18 ans. La participation au programme principal a dépassé 85 % et a atteint 65 % dans le programme de rattrapage. La vaccination systématique des filles a réduit de façon spectaculaire le nombre de maladies cervicales pré-invasives. Comparativement aux femmes non vaccinées nées

en 1988, les femmes vaccinées nées en 1995 et 1996 ont bénéficié d'une réduction de 89 % du nombre de néoplasies cervicales intra-épithéliales de niveau 3 ou plus. C'est une grande réussite, avec beaucoup de promesses pour l'avenir.

Grâce au dépistage et à la vaccination, on peut éliminer presque tous les cas de cancers du col de l'utérus. Le dépistage donne également de très bons résultats sur le cancer colorectal. Sur le cancer de la prostate, on se confronte à un problème de surdiagnostic, sur le cancer du poumon à des effets indésirables, mais on ne trouve pas d'efficacité sur les cancers de la thyroïde, des ovaires et de l'estomac. Par contre, le dépistage du cancer du sein est controversé :

- Des questions méthodologiques se posent sur les premiers essais utilisant la mammographie.
- Les pays voisins avec et sans programme de dépistage ont les mêmes tendances de mortalité.
- Aucune réduction de l'incidence des grosses tumeurs (> 2 cm).
- Le surdiagnostic a été estimé entre 20 et 40 %.
- La Suisse a abandonné son programme national de dépistage du cancer du sein en raison des controverses et du coût. La carte de la mortalité par cancer du sein en Europe montre que, malgré de grandes divergences entre les pays dans les années 1950-1960, le taux de mortalité est aujourd'hui le même partout, avec une forte réduction de ce cancer. La grande majorité de ces pays n'ont pas de programme national de dépistage du cancer du sein avec mammographie.

Le dépistage du cancer colorectal est une grande réussite. L'identification d'une lésion précurseure du cancer, le polype adénomateux, ainsi que la bonne survie associée à la maladie au stade précoce, ont fait du cancer colorectal un candidat idéal pour le dépistage.

Grâce au dépistage et à la vaccination, on peut éliminer presque tous les cas de cancers du col de l'utérus

Le test de recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) au guaïac a été utilisé pour la première fois dans les années 1960. Le sigmoïdoscope flexible a été introduit au milieu des années 1970 et la coloscopie est disponible depuis 1970.

Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles ont conclu qu'il existait des preuves irréfutables et concordantes que le dépistage par sigmoïdoscopie et par coloscopie permet de prévenir la plupart des décès par cancer colorectal en position distale.

Concernant le dépistage du cancer de la prostate, l'essai clinique PLCO (prostate, poumon, colorectal, ovaire) a randomisé des sujets dans un groupe d'intervention (dépistage) et un groupe témoin (absence de dépistage) entre 1993 et 2001. Un suivi prolongé de l'essai PLCO sur une période de 15 ans (médiane) continue d'indiquer qu'il n'y a aucune réduction de la mortalité par cancer de la prostate pour le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin (Pinsky et al, 2017).

L'étude européenne randomisée sur le dépistage du cancer de la prostate (ERSPC) a effectué un suivi de 13 ans au cours duquel 7 408 cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués dans le groupe intervention et 6 107 dans le groupe témoin. La réduction du risque de décès par cancer de la prostate après 13 ans était de 0,11 pour 1 000 personnes-années, soit 1,28 pour 1 000 hommes randomisés, ce qui équivaut à 1 décès par cancer de la prostate évité pour 781 hommes invités au dépistage ou à 1 décès pour 27 cas additionnels détectés (Schroeder et al, 2014).

Quel est l'impact des tests de PSA ? En 1985, aux États-Unis, un homme avait un risque de 8,7 % d'être diagnostiqué d'un cancer de la prostate au cours de sa vie et un risque de 2,5 % de décéder de ce cancer. En 2005, ces risques étaient de 17 % pour un diagnostic et de 3 % pour un décès.

Le nombre d'Américains tués sur les champs de bataille dans tous les conflits de l'histoire est de 1 396 763. Le nombre d'Américains tués par des armes à feu aux États-Unis depuis 1968 est de 1 516 863. Quand on parle de prévention, il s'agit de la prévention des maladies mais aussi des autres décès évitables.

Entre 1848 et1854, le taux de mortalité par million en Angleterre et au Pays de Galles était très élevé pour la tuberculose, la bronchite, la grippe, la scarlatine, la diphtérie, la coqueluche, la rougeole, la variole et les infections VRS. En 1971, ces chiffres avaient chuté drastiquement. La rougeole était alors responsable de 342 décès par million, contre 0 en 1971. Malheureusement aujourd'hui en Europe, plus de 41 000 personnes ont été infectées par la rougeole au cours des six premiers mois de 2018, entraînant 37 décès. Nous faisons de grands pas en avant avec les cancers, les maladies cardiovasculaires et le dépistage, mais un grand pas en arrière pour la vaccination contre les infections.

En Europe, l'espérance de vie augmente chez les hommes et chez les femmes. Le défi est de réduire l'écart entre l'espérance de vie et l'espérance de vie en bonne santé. En Europe, des changements de comportement de la population ont entraîné une réduction considérable de bon nombre de maladies chroniques majeures (cancers, maladies cardiovasculaires et BPCO). Bien que le dépistage du cancer du col utérin et du cancer colorectal ait été couronné de succès, il est nécessaire de mettre au point de meilleurs tests de dépistage pour d'autres cancers (biomarqueurs par exemple) ainsi que pour d'autres maladies.

Il est nécessaire que plus de recherche soit consacrée aux moyens par lesquels améliorer cet aspect.

Hippocrate était incomplet lorsqu'il écrivait « D'abord, ne pas nuire. » Il aurait mieux fait d'écrire : « D'abord, ne pas nuire et en plus faire du bien. »

Faire les bons choix de style de vie offre l'espoir d'une augmentation de l'espérance de vie en bonne santé et de l'espérance de vie globale. La santé ne se limite pas à l'absence de maladie.

**Jean-Pierre Vacher** : Passons au cancer du col de l'utérus et à la vaccination avec le Pr Richard Villet, coordinateur du service de chirurgie viscérale et gynécologique, ancien président de l'Académie nationale de chirurgie.

Vous avez insisté sur le fait que, pour limiter les récidives, il est essentiel de pouvoir opérer dans des centres très spécialisés. Cela signifie-t-il qu'il faut une équipe complète et de l'imagerie avant et après l'opération ?

**Richard Villet**: Le sujet de la vaccination est polémique en ce moment et fait l'objet de *fake news*. Le papillomavirus est un virus ubiquitaire. Nous en avons partout, il touche la peau et les muqueuses. Il est notamment responsable des verrues cutanées. Au niveau des muqueuses, il est potentiellement oncogène. Il en existe 150 types et seulement 50 touchent la sphère urogénitale, et notamment le col de l'utérus. Le virus entraîne des infections sexuellement transmissibles. La majorité des individus s'infectent dès leurs premiers rapports sexuels. Heureusement, 90 % d'entre eux évacuent le virus et ne développent pas de maladies. Les infections peuvent rester bénignes, ou être précancéreuses et évoluer vers un cancer.

En France, on considère que 6 300 cancers sont liés à l'HPV. Environ 3 000 concernent le col de l'utérus et ont été la cause de 1 030 décès en 2018. L'HPV touche également la sphère oropharyngée, notamment l'amygdale et la base de la langue, l'anus, la vulve, le vagin et le pénis.



Le HPV est également responsable de 30 lésions précancéreuses pouvant se transformer en cancers et de 100 000 diagnostics de condylomes ou verrues génitales. C'est un coût extrêmement important pour la santé publique. Il paraît donc logique de s'intéresser à ce virus lié à 99 %, voire 100 %, aux cancers du col de l'utérus. Il y a trente ans, on ne le savait pas, on avait seulement des stigmates lorsqu'on analysait les pièces opératoires. On trouvait des koïlocytes dans les cellules, et on pensait qu'il s'agissait d'un virus. On peut aujourd'hui rechercher dans l'ADN de la cellule malade le fragment de virus, et l'on confirme ainsi que près de 100 % des cancers sont dus à l'HPV. 35 % des cancers oropharyngés sont liés à l'HPV, et enfin 93 % des cancers de l'anus contiennent de l'HPV et sont féminins dans 65 % des cas.

Parmi les 150 virus existants, 40 espèces concernent la sphère génitale. Les deux virus le plus souvent mis en cause sont l'HPV 16 et l'HPV 18. Les HPV 6 et 11 sont plutôt responsables de maladies bénignes. Au niveau mondial, c'est un problème de santé publique grave, avec 530 000 cancers du col de l'utérus recensés au cours d'une année.

Il y a deux grands noms à retenir pour l'HPV : Gérard Orth, de l'Institut Pasteur, qui a défini 30 variances de virus HPV, et Harald Zur Hausen, de Heidelberg, prix Nobel en 2008. C'est lui qui a confirmé de façon définitive la présence des HPV 16 et 18 dans les biopsies de cancers du col.

Le col de l'utérus est identique à une bouche, une partie est constituée par la peau, l'autre par les éléments glandulaires. La région située à la jonction entre la peau du vagin et l'intérieur du col de l'utérus, appelée jonction pavimento-cylindrique, est très importante car elle abrite une forte multiplication cellulaire. Le virus ubiquitaire contamine la cellule et se place à l'intérieur de son noyau pour modifier son ADN. Les dysplasies ou lésions précancéreuses, qui au départ sont peu importantes, remontent progressivement vers la surface, dépassent la profondeur de la couche basale pour envahir la profondeur et donner des états de cancer du col invasifs. L'idée est de s'intéresser à ces cellules au début de leur infestation par le virus.

Une jeune femme a 85 à 90 % de risques d'être infectée par le virus lors de ses premiers rapports sexuels. Pour 90 % de ces femmes, le virus disparaîtra. 10 % (soit entre 140 000 et 200 000 femmes en France) garderont une infection persistante. Ce virus va évoluer pour changer progressivement le génome de la cellule infestée, et des lésions bénignes de bas grade vont apparaître et pourront être dépistées. Mais 30 000 à 50 000 femmes auront des lésions de dysplasie de haut grade. C'est là que nous intervenons avec le dépistage et le traitement préventif du cancer. Parmi elles, on retrouve malheureusement des patientes qui ne sont pas dépistées et on dénombre 30 000 cas de cancers *in fine*.

On en parle peu dans les médias et les milieux médicaux, mais il y a une véritable épidémie de cancers ORL, de la base de la langue et des amygdales 9 9 Ce schéma est très important car c'est un moyen de se défendre contre les *fake news*. Il ne faut pas oublier que, pour constater l'effet de la vaccination sur le cancer du col, il faut attendre 15 à 20 ans.

Une jeune fille de 15 ans, lors de ses premiers rapports, est contaminée par l'HPV. Fort heureusement, cette contamination va régresser ; dans certains cas, des lésions précancéreuses apparaîtront. Certaines de ces jeunes filles resteront contaminées sans cancer et d'autres auront un cancer. Il faut donc faire du dépistage mais, si on le fait trop tôt, 80 % d'entre elles seront porteuses du HPV et risquent d'être "surtraitées" pour rien. La seule chose que l'on peut proposer aux jeunes filles non vaccinées, c'est la protection avec l'utilisation de préservatifs. Par contre, on peut agir en vaccinant les jeunes filles avant l'arrivée de l'HPV, et prévenir ainsi l'infection.

On en parle peu dans les médias et les milieux médicaux, mais il y a une véritable épidémie de cancers ORL, de la base de la langue et des amygdales. Les chiffres montrent que les cancers ORL liés à l'HPV ne diminuent pas à la même vitesse que les autres. La lutte contre l'alcoolo-tabagisme permet de réduire le nombre de cancers, mais les cancers HPV, eux, augmentent. Ainsi, malgré la diminution de l'intoxication alcoolo-tabagique, la prévalence des cancers ORL augmente. Les cancers induits par l'HPV représentent environ 35 % des cancers de la bouche. Ce ne sont pas les mêmes cancers, il s'agit essentiellement de cancers des amygdales et de la base de la langue. On les retrouve surtout chez les femmes et ils sont liés à une évolution des pratiques sexuelles. Il s'agit souvent de patients plus jeunes et de milieux socioculturels plus élevés chez qui la maladie se révèle par un ganglion cervical. Les pronostics sont meilleurs.

Aux Étas-Unis en 2018, environ 70 à 90 % des cancers sont liés à l'HPV, et le nombre de cancers ORL diagnostiqués a maintenant dépassé le nombre de cancers du col de l'utérus. C'est un vrai phénomène d'épidémie. Avant, le cancer était situé au niveau de la glotte ou au fond du pharynx. Actuellement, il est essentiellement à la base de la langue, dans la région muqueuse, et au niveau des amygdales. Les ORL sont en retard par rapport aux gynécologues parce que la découverte de l'HPV 16 date seulement de 2009.

Le canal anal est assez semblable au col, avec une peau extérieure et une muqueuse à l'intérieur. C'est à cette jonction que l'on trouve les mêmes lésions : les dysplasies de bas grade, de haut grade et éventuellement les cancers. Depuis 1990, les cancers du canal anal ont augmenté de 56 %. 93 % de ces cancers sont liés à l'HPV 16 ou 18. 88 % concernent les femmes et 17 % les hommes. Ces chiffres augmentent chez les patients atteints par le HIV et chez les hommes homosexuels.

L'infection à papillomavirus est une véritable épidémie. On peut faire de la prévention secondaire, dépister les lésions existantes et prévenir les cancers. Malheureusement, à cause des cryptes des amygdales, le dépistage des cancers ORL s'avère plus difficile que celui du cancer du col.

Au niveau du canal anal, il n'y a pas vraiment de prévention, à part l'anuscopie de haute définition, l'équivalent de la colposcopie, mais il s'agit d'études expérimentales. Donc si l'on ne peut pas faire de prévention secondaire à tous les niveaux, il faut faire de la prévention primaire, avec la vaccination. En effet, la prévention secondaire est prouvée

dans le cancer du col, mais elle n'est pas suffisante dans les populations défavorisées. Lorsque l'on regarde la distribution des frottis dans la population générale, on constate que des femmes des milieux aisés n'obéissent pas à la règle de réaliser un frottis tous les 2 à 3 ans pour en faire 1 tous les ans, alors que l'on délaisse une partie de la population dans les milieux défavorisés.

La prévention primaire est très importante mais il faut continuer pendant au moins 15 à 20 ans le dépistage du cancer du col. L'idée de la vaccination est de faire un pseudo-virus : on prend l'environnement du virus en supprimant sa partie infectante ; on obtient ainsi une coque vide qui stimule le système immunitaire pour fabriquer des anticorps qui vont gêner la pénétration du virus normal au niveau du col utérin.

Quatre vaccins existent sur le marché (je précise que je n'ai pas de conflit d'intérêt avec les laboratoires) : le vaccin codivalent date de 2006, le vaccin bivalent, de Cervarix, agit contre le HPV 16 et 18 mais pas contre celui des verrues, le HPV 6 et 11. Le vaccin nonavalent, le Gardasil 9, est un vaccin important, on a ajouté aux 4 stéréotypes de virus du début 5 autres stéréotypes. Il est à l'AMM pour sa mise sur le marché.

#### POURQUOI LA VACCINATION A-T-ELLE MAL "PRIS" EN FRANCE ?

En 2007, une première recommandation est publiée dans la presse pour la vaccination des jeunes filles entre 9 et 13 ans. En 2011, de nouvelles publications de la HAS et du ministère de la Santé renouvellent cette recommandation, et pourtant aujourd'hui en France seulement 20 % des jeunes filles sont vaccinées contre le papillomavirus. Pourquoi cette vaccination a-t-elle mal "pris" ? Il ne faut pas toujours incriminer les patients, mais aussi les *fake news* et le corps médical. La vaccination n'a pas été suivie pour plusieurs raisons : d'abord parce qu'il y a une connotation sexuelle, puis au début des programmes de vaccination on trouvait sur le marché deux vaccins différents ; on ne savait pas très bien non plus s'il fallait vacciner à deux ou trois reprises ; le vaccin est donc resté sous-utilisé alors qu'on est maintenant certains de ses bons résultats.

Dans les autres pays, les résultats sont bien meilleurs. Sur le plan de la santé publique, soit on vaccine par le biais du corps médical, soit on vaccine à l'école. Nous n'avons pas cette politique de santé en France. L'Australie et le Canada ont choisi de vacciner les filles et les garçons à l'école. Au Danemark, en Suède, en Nouvelle-Zélande et en Allemagne, seules les filles ont été vaccinées. Il est important de constater qu'en Australie 73 % des jeunes filles de moins de 13 ans et 60 % des garçons sont vaccinés. En Suède, 80 % des jeunes Suédoises sont vaccinées contre l'HPV entre 13 et 14 ans. Si l'on utilise tous ces vaccins, on luttera contre 90 % des cancers du col, 90 à 95 % des cancers anaux, 90 % des cancers vulvaires, et on traitera également 90 % des verrues génitales qui sont un fléau psychologique pour nombre d'adolescents.

La mesure des résultats de l'introduction de la vaccination sur le cancer ne se fera qu'en 2025 si on a commencé en 2007. On peut aujourd'hui mesurer les résultats des pays qui ont bien suivi la vaccination. La méta-analyse réalisée par le groupe indépendant canadien HPV Impact Study Group est très intéressante. Ils ont rassemblé toutes les informations liées à la vaccination de 60 millions de sujets vaccinés contre l'HPV, avec un suivi à 8 ans après la vaccination. En conclusion de cette méta-analyse, on voit de façon évidente que les programmes de vaccination HPV ont une incidence considérable sur les CIN2, les lésions prénéoplasiques du col juste avant le stade de cancer, et également une action importante sur les verrues progénitales des femmes et des hommes. Récemment, l'Académie a exprimé la nécessité de vacciner les garçons. Pourquoi ? Pour faire un effort d'équité à tous les niveaux et favoriser la suppression de la maladie : si 100 % des filles étaient vaccinées, le virus disparaîtrait ; mais comme nous resterons à des seuils de vaccination qui ne dépasseront pas les 60 à 70 % il faut également vacciner les garçons. Enfin, on ne stigmatisera plus les jeunes garçons s'ils souhaitent avoir des rapports homosexuels, ils seront également protégés.

Le problème, c'est le rapport coût/efficacité : est-ce que le jeu en vaut la chandelle ? Faut-il investir tant de millions en termes de santé publique ? Un rapport belge vient de répondre par l'affirmative. En Belgique, la vaccination est désormais obligatoire à l'école entre 9 et 14 ans pour les garçons et les filles. Avant cette mesure, on constatait que 80 % des jeunes filles flamandes étaient vaccinées contre moins de 30 % des Wallonnes.

Concernant les effets indésirables, avec 200 millions de doses distribuées, on sait que ce vaccin n'est pas toxique. En France, on devrait vacciner avec un vaccin nonavalent toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans avec deux doses espacées de 6 à 13 mois. La prise en charge était de 65 % mais elle est maintenant passée à 100 %. Par contre, si on a commencé la vaccination avec du Gardasil 4 ou du Cervarix 2 on ne peut pas ensuite poursuivre avec un vaccin nonavalent. On pourrait très bien associer ce vaccin avec le rappel DTcoq qui doit être fait en classe de 3<sup>e</sup>, et l'hépatite. La France traîne les pieds...

Comment augmenter le taux vaccinal ? Il faut être convaincu qu'il s'agit d'un problème de santé publique, informer et mobiliser les médecins des diverses spécialités. Il ne s'agit pas

seulement des gynécologues, les urologues, les pédiatres, les oto-rhino, les coloproctologues sont concernés au même titre. Il faut mettre en place une campagne de vaccination en milieu scolaire. Les comités d'éducation pour la santé et la citoyenneté sont censés assurer une éducation sur la santé et la sexualité en milieu scolaire. Il faut diffuser l'information dans les collèges pour que les jeunes soient responsables de leur vaccination. C'est dans cet esprit que j'ai rencontré Miss France 2013 qui fait des études de médecine et qui a accepté de diffuser sur les réseaux sociaux l'intérêt de cette vaccination HPV.

**66** Comment augmenter

le taux vaccinal ? Il faut

d'un problème de santé

publique, informer et

être convaincu qu'il s'agit

mobiliser les médecins des

diverses spécialités 🥊

**Pascal Gleize**: Il y a visiblement un problème marketing. Il y a une quinzaine d'années, on est partis d'un problème viral de la jeune fille avec une vaccination localisée sur la sphère oro-génitale, on découvre finalement que cela concerne beaucoup de cancers. À l'origine, le vaccin était centré sur quelques virus et maintenant ce vaccin peut être préventif de multiples cancers. En vaccinant systématiquement tout le monde, on sort du champ limité du papillomavirus pour entrer dans un champ préventif global d'une quinzaine de cancers avec un véritable impact de santé publique attendu.

**Richard Villet**: Certaines modélisations sont fascinantes, notamment sur les pays en voie de développement. Mais évidemment c'est un problème financier. Si ce vaccin était diffusé dans les populations des pays économiquement élevés, des pays en voie de développement, des pays émergents, cette maladie reculerait.

C'est une erreur majeure de ne pas utiliser ce vaccin dont nous avons la chance de disposer, mais il coûte environ 130 €... Si les pays encouragent la vaccination, en dehors de tout lobby pharmaceutique, l'action montera. L'argent est toujours en cause dans les problèmes de santé publique, mais il faut prendre des décisions car les chiffres de l'épidémie ORL sont alarmants.

**Pascal Gleize** : Enfin, payer 130 € pour prévenir un cancer pour lequel la cure de chimio coûtera 100 000 € peut être un investissement utile !

**Richard Villet** : Oui, mais on peut considérer que 90 % des personnes n'auraient pas été atteintes... c'est tout le problème de la santé publique.

**Question**: La vaccination contre l'HPV n'est toujours pas remboursée pour les garçons. C'est une erreur pécuniaire car il y a beaucoup d'intérêt à rembourser compte tenu du poids financier que peuvent représenter ces cancers potentiels. L'Australie vaccine aussi bien les garçons que les filles. Le Boutan et le Rwanda ont depuis plusieurs années déclenché une campagne de vaccination systématique de toutes les filles et de tous les garçons. Ces pays sont de véritables laboratoires pour les taux de cancers du col, les cancers oro-pharyngés et génitaux.

**Richard Villet** : Le Rwanda est un modèle d'éducation en Afrique. 95 % des jeunes rwandais ont la sécurité sociale. Peut-être qu'il est plus facile de ne partir de rien. Je partage votre analyse.

**Question d'une gynécologue**: Je partage ces recommandations mais je me pose des questions. J'ai discuté avec un virologue à la sortie de ce vaccin, qui m'a dit que les virus allaient muter et devenir de plus en plus "méchants". J'assiste dans mon cabinet à l'émergence de virus que je ne voyais pas auparavant, qui sont beaucoup plus agressifs et sur lesquels des publications commencent à paraître. Savons-nous bien ce que nous faisons?

Par ailleurs, je suis effrayée de voir un laboratoire sortir un quadrivalent puis un nonavalent, et demain ce sera un vaccin contre 11 virus. Il y a 130 virus HPV, pas tous oncogènes, mais c'est sans fond... et on va revacciner toutes nos populations? À quel coût et avec quelle efficacité?

**Richard Villet**: Ce sont les bonnes questions, je m'empresserai de ne pas y répondre. On peut utiliser la métaphore du vaccin de la grippe. On vaccine tous les ans et parfois on se trompe de vaccin. Au vu des données épidémiologiques sur les mutations virales concernant le papillomavirus, on compte maintenant 150 sérotypes de vaccins, une quarantaine concernent la sphère génitale. Les nouveaux virus découverts ne sont pas plus dangereux, un HPV 33 ou un 39 n'est pas plus dangereux qu'un HPV 16 ou un 18. Je confesse que l'on n'arrivera peut-être jamais à faire totalement disparaître le cancer du col mais, en tant qu'économiste de la santé et épidémiologiste, nous avons 630 000 cancers HPV induits dans le monde.

**Pascal Gleize** : 80 % des jeunes hommes sont contaminants. Pourquoi le sont-ils ? Que faire pour ne plus l'être ? N'est-on plus contaminant après l'adolescence ?

Richard Villet: C'est une question difficile. Le professeur Vilain disait: "Paix sur la plaie aux germes de bonne volonté." Quand on a réalisé les premières transplantations cardiaques, on a créé des champs stériles, or nous sommes remplis de bactéries et de virus. Peut-être que Raymond Vilain, s'il vivait encore, dirait: "Paix dans l'environnement aux virus de bonne volonté." Mais il ne faut pas se laisser faire par les mauvais! Le virus n'est pas mauvais quand il est en surface mais quand il entre dans le génome. Au moment où la cellule se divise, l'ADN s'ouvre en deux et une nouvelle cellule arrive. Les cellules cancéreuses sont folles, elles se grimpent les unes sur les autres. Les garçons portent les virus mais ne sont pas contaminés parce que la peau du sillon balano-préputial et celle du pénis ne sont pas des muqueuses qui se multiplient et dans lesquelles les particules virales s'incorporent. Par contre, les femmes reçoivent le virus dans leurs cellules lors des premiers rapports. Le virus aime les muqueuses, c'est là qu'il va se placer.

Jean-Pierre Vacher : Dépistage, évolution, prise en charge chirurgicale du cancer du sein, avec le professeur Carole Mathelin, gynécologue obstétricienne au CHU de Strasbourg, chef du service de sénologie, vice-présidente du Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Ancienne présidente de la Société internationale de sénologie.

Il y a eu des polémiques sur le dépistage du cancer du sein et ses résultats. On sait qu'il y a 54 000 nouveaux cas de cancers du sein en France chaque année. Ce chiffre a été multiplié par deux en peu de temps et va encore augmenter.

Carole Mathelin: De quoi parle-t-on quand on parle du sein? Quel est cet organe, à quoi sert-il?

C'est une glande, c'est donc sécrétoire. Cette glande bilatérale du thorax est constituée de peau, d'une aréole, d'un mamelon, de graisse, de vaisseaux, de lymphatiques, de canaux et de lobules. Sur un plan physiologique, cela sert à l'allaitement, à nourrir notre descendance. Les canaux transportent le lait fabriqué par les lobules. Comme on n'allaite

pas tout le temps, il faut que les hormones mettent en route le tissu mammaire. Les hormones qui interviennent sont : l'œstrogène, la progestérone, la prolactine, l'ocytocine, les hormones, etc. Notre glande mammaire est hormono-dépendante, et ces hormones ont un impact dans la survenue du cancer.

La principale pathologie est le cancer, soit une prolifération anarchique de cellules cancéreuses, qui n'ont pas d'apoptose, de mort cellulaire programmée. À un moment donné, ces cellules doivent quitter l'organe où elles sont nées pour trouver d'autres nutriments et elles migrent dans d'autres organes, ce qui provoque la mort du patient.

En France, ce cancer progresse beaucoup. On dénombre 57 000 nouveaux cas alors qu'on en comptait 25 000 il y a trente-cinq ans. Nous avons toujours suivi les taux de cancer du sein en France, toujours en augmentation, mais on a constaté, à un moment donné, une baisse avec 48 000 cas, et puis le cancer est reparti. L'homme n'est pas épargné, mais beaucoup moins

touché. Pour 100 cancers de la femme, il y a un cancer masculin. La mortalité est en légère baisse. Nous avons aujourd'hui encore environ 12 000 décès chaque année en France : ce sont 30 patientes qui décèdent chaque jour. Cela reste un problème de santé publique. Ce cancer survient en moyenne à 61 ans. 60 % des cancers surviennent entre 50 et 74 ans. C'est l'âge du dépistage. Cependant, 20 % surviennent après 74 ans et 20 % avant 50 ans.

Quelles sont les cellules mammaires qui se cancérisent ? L'épithélium ductulo-lobulaire, les canaux et lobules qui fabriquent et éjectent le lait. On parle de cancer canalaire ou cancer lobulaire. Il s'agit de la zone de réceptivité hormonale du sein. Ces récepteurs sont soumis aux hormones naturelles ou aux hormones de l'environnement. Lorsqu'il y a beaucoup de stimulation hormonale dans l'épithélium, des cellules cancéreuses apparaissent. Elles sont initialement bénignes mais, si l'évolution et la prolifération continuent, les cellules sortent du canal pour atteindre la graisse du sein où se trouvent les vaisseaux et les lymphatiques. Elles se diffusent alors par des phénomènes d'angio-invasion dans les ganglions situés sous les bras ou à distance, dans le foie, le poumon, l'os, etc. Le cancer est donc guérissable tant qu'il n'a pas progressé et atteint le reste de l'organisme.

Le cancer du sein a toujours été très chirurgical. Les premiers traitements chirurgicaux sont très anciens puisqu'on retrouve les premières descriptions de chirurgie dans des papyrus datés de 3 000 ans avant J-C. Le véritable essor de la chirurgie du cancer du sein date de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. C'est un chirurgien américain, William Halsted, qui a mis au point une technique extrêmement mutilante en enlevant le sein, les muscles pectoraux et les ganglions situés sous le bras et la région sus-claviculaire. Il obtenait des résultats en termes de survie. Puis on a réfléchi à une désescalade

chirurgicale et on a conservé les muscles pectoraux. On a ensuite essayé de sauver le sein, en n'enlevant que la tumeur. Dans les années 1980-1990, on a essentiellement fait des chirurgies conservatrices. On a ensuite associé les chirurgiens plasticiens pour reconstruire le sein après la chirurgie. On fait maintenant tous les jours de la chirurgie oncoplastique. On a également réduit les tailles des tumeurs avec des traitements médicamenteux. Il y a également eu une désescalade au niveau des ganglions. On les enlevait tous, même les ganglions sains, et cela avait pour conséquence de gonfler les bras. À la fin des années 90, on a donc lancé les techniques de ganglions sentinelles pour les supprimer de manière très sélective. Nous avons également réalisé que l'annonce d'un cancer, et notamment un cancer du sein, est très difficilement reçue. Le sein est l'organe de la féminité, associé à la beauté, la maternité, la

Le sein est l'organe de la féminité, associé à la beauté, la maternité, la sensualité, la sexualité... Lorsque le sein est malade, tous ces symboles de vie sont mis à mal

sensualité, la sexualité... Lorsque le sein est malade, tous ces symboles de vie sont mis à mal. Tout le monde doit vivre avec et c'est difficile. Des familles entières sont maintenant encadrées avec un soutien psychologique pour le mari et les enfants. Également, la prise en charge esthétique et psychologique a changé.

Cependant, nous constatons maintenant un phénomène étrange, une nouvelle escalade. Après avoir tout fait pour préserver la glande mammaire, nous entrons dans une époque de prévention et de risque zéro. Il y a des principes de précaution et tous les gynécologues et chirurgiens font l'objet des demandes régulières de femmes qui demandent une mammectomie bilatérale. Elles préfèrent sacrifier leur corps plutôt que d'encourir le risque de contracter ce cancer. Nous sommes exposés à ce risque de sur-chirurgie. Cela peut s'avérer utile parfois. Angelina Jolie, par exemple, avait un gène qui l'exposait à un haut risque de cancer du sein. Mes patientes qui formulent cette demande ont peur parce que des personnes de leur entourage sont touchées ou suite à leurs lectures dans des magazines grand public.

Désescalade également au niveau de la radiothérapie : on irradie moins et parfois, chez des personnes âgées, au moment de l'intervention. Nos confrères oncologues sont également dans cette optique. Ils pratiquent des thérapies très ciblées, avec des profils moléculaires des tumeurs pour éviter des chimiothérapies inutiles.

En prévention primaire, il est important de savoir que l'obésité à la ménopause est corrélée à un risque de cancer du sein. Une femme obèse présente deux fois plus de risque qu'une autre, et ce phénomène s'accentue avec l'âge.

La sédentarité augmente également les risques. Un tiers de la population française a une activité physique insuffisante ; il faudrait l'encourager chez tout le monde. La préconisation est de 30 minutes d'une activité physique régulière en supplément de l'activité liée au travail.

66 L'absence de grossesse ou la grossesse tardive augmente le risque de cancer du sein 99 La consommation d'alcool est un fléau pour le cancer du sein. Plus on boit, plus on encourt de risques. Il n'y a pas de modèle de consommation bénéfique, l'alcool entraîne toujours un risque pour nos cellules mammaires.

On dénombre plus de cancers du sein dans le nord que dans le sud de la France. Une des causes est la carence en vitamine D. Le lien a été établi entre cette carence est le cancer du sein. La meilleure source de vitamine D est le soleil, puis l'alimentation, puis la supplémentation. Dans nos services nous faisons des dosages de vitamine D à nos patientes, que l'on corrige si nécessaire.

Plus on a un enfant tôt, plus on réduit le risque de développer un cancer du sein. Mais avec l'évolution de la société, la moyenne des premières grossesses est au-delà de 30 ans. On perd donc l'effet protecteur de la première grossesse avant 25 ans. Chaque grossesse supplémentaire diminue le risque d'environ 7 %. L'effet bénéfique de l'allaitement est modeste. Après un allaitement de 12 mois, le risque diminue de 4 %.

L'absence de grossesse ou la grossesse tardive augmente le risque de cancer du sein. La pilule et les traitements de la ménopause sont en débat, mais on sait qu'une prise de pilule et une prise de traitement hormonal de la ménopause augmentent le risque.

Les jeunes filles doivent prendre la pilule, l'augmentation de risque est extrêmement modeste et disparaît dix ans après l'arrêt de la pilule. Pour les traitements de la ménopause, il faut prescrire de manière raisonnable, à faible dose et à courte durée. La dernière analyse du *Lancet* de 2019 confirme ces données.

5 à 8 % des cancers du sein ont une origine génétique démontrée. On sait qu'une famille est à risque lorsque les cancers sont multiples et surviennent jeunes. Lorsque l'on a ces informations dans l'interrogatoire d'une patiente, on peut lui proposer un test génétique et une chirurgie préventive si elle porte un gène de haut risque. Dans ce cas-là, on peut préconiser la chirurgie préventive. Si une femme a une mutation de BRCA 1 (80 % de risques de cancer du sein), on peut lui proposer une mastectomie bilatérale avec une reconstruction et une annexectomie car elle peut avoir un risque de cancer de l'ovaire ou des trompes.

Des actions de prévention entraînent des résultats encourageants et, si l'on fait bien les choses, l'Institut national du cancer estime que l'on pourrait diminuer ces risques de 40 %.

En l'absence de risques particuliers, dans la plupart des pays le dépistage des cancers du sein est recommandé à partir de 50 ans. Ce dépistage présente certains avantages : il est gratuit, égalitaire et l'on reçoit des invitations et rappels réguliers. Les résultats sont validés par une double lecture, par deux médecins. Les radiologues et les machines sont contrôlés pour éviter une sur-irradiation des patientes. Les chiffres nous permettent d'évaluer les résultats du dépistage. Malgré ces avantages, le dépistage est soumis aux controverses et aux *fakes news*. Actuellement, nous ne sommes plus dans l'acceptation du dépistage. En 1989, lorsque nous avons commencé, on mettait en avant l'égalité, la détection précoce des tumeurs, une baisse de la mortalité. Maintenant, la presse met en avant la crainte du surdiagnostic, du surtraitement et on remet en cause la baisse de la mortalité et la création de cancers radio induits. Cela a des répercussions sur le taux de participation. En Alsace par exemple, les taux augmentaient avant de chuter cette année à 49 % de participation. 20 études de cohortes et 20 études cas témoins de nombreux pays évalués montrent qu'un dépistage de 50 à 74 ans réduit de 23 % le taux de mortalité chez les femmes invitées et de 40 % chez les femmes participantes. Dans nos études strasbourgeoises, les tumeurs sont plus petites et le taux de mortalité est de 76 %. Ce dépistage est injustement critiqué car il diminue la mortalité et augmente la qualité de vie grâce à des traitements moins lourds.

Les femmes ayant une mutation génétique avec un haut risque doivent commencer le dépistage à 30 ans, de manière annuelle, avec une IRM en complément de la mammographie et de l'échographie.

Doit-on se faire dépister avant 50 ans ? Chez les femmes de moins de 40 ans qui ne présentent pas de risque particulier, il n'y a aucune indication à se faire dépister. Entre 40 et 50 ans, le dépistage réduit très légèrement les risques de décès, et il nous semble qu'il ne faut pas l'encourager à cet âge-là. Les médecins doivent évoquer le compromis entre avantages et inconvénients ; à cet âge-là, le sein est difficile à lire et on peut créer des inquiétudes pour rien.

Faut-il poursuivre le dépistage après 74 ans ? Oui, puisque 20 % des cancers surviennent à ce moment-là, entraînant une surmortalité lorsqu'ils ne sont pas dépistés. Le risque ne cesse pas à 74 ans. Si une femme est en bonne santé et en a envie, elle a le droit de demander une mammographie tous les deux ans, elle lui sera remboursée.

D'un point de vue pratique, il faut comprendre les disparités mondiales. Les graphiques tiennent compte de l'âge et de l'espérance de vie, à âge égal. Dans certains pays comme les États-Unis, le Canada, la France, l'Europe du Nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, les cancers du sein sont très nombreux, et bien moins présents dans d'autres pays. Nous menons des études sur l'environnement car les migrations de population, qui sont fréquentes, nous permettent de connaître l'impact de l'environnement. Par exemple, des Russes venus en Allemagne acquièrent le niveau de risque de l'Allemagne en 15 ans. Les Japonaises, qui sont un peu épargnées, acquièrent le risque d'Hawaï quand elles s'y installent... En Europe du Nord, des cohortes ont été réalisées sur de vrais jumeaux qui présentent des taux de cancer différents selon les pays dans lesquels ils vivent.

En France, on mène une étude sur le dosage de 150 perturbateurs endocriniens. Il y a des hormones cachées dans notre environnement, dans les pesticides, les herbicides, les fongicides, les acaricides, les cosmétiques, et certains de ces produits ont une action hormonale. Une contamination demeure de nombreuses années dans notre corps. Les agricultrices qui utilisent des pesticides font plus de cancers du sein que les autres. Selon l'étude NutriNet, réalisée sur 70 000 femmes, celles qui mangent bio ont moins de cancers du sein que les autres. Nous recherchons dans les tumeurs des malades 450 pesticides et 38 métaux lourds pour comprendre l'impact de notre environnement. L'objectif est d'avoir un environnement plus sain pour faire de la prévention primaire.

La bonne conduite à tenir : prévention, personnalisation du dépistage et de la prise en charge.

**Pascal Gleize** : L'Académie de chirurgie souhaite avoir une vraie construction d'éducation, de prévention et de compréhension pour tous.

Le cancer du sein est une sorte de cas d'école. Nous savons qu'une vie saine et équilibrée, une prise en charge avec une bonne prévention apportent de bons résultats, que les thérapeutiques curatrices sont efficaces et qu'une fois de plus lorsque les médias appuient sur le bouton "peur", tout part à vau-l'eau, parce qu'ils nous influencent. Comment agir contre cela ?

**Carole Mathelin**: Avec le Collège national des gynécologues-obstétriciens, nous avons décidé de faire des campagnes, avec des affiches envoyées à nos confrères. Par exemple, pour les inviter à poursuivre un dépistage individuel chez les femmes âgées, nous leur avons envoyé 48 000 documents pour les informer et aller contre la parole médiatique qui préconisait un arrêt du dépistage à 74 ans, comme si le cancer tenait compte de l'état civil.

**Question**: Vous avez mis en évidence des raisons potentielles pour lesquelles les femmes sont plus sujettes au cancer du sein, qu'en est-il de ce cancer chez l'homme, même si les cas sont marginaux?

**Carole Mathelin**: Chez l'homme, on constate des disparités mondiales. Il y en a seulement 1 % en France alors que dans certains pays les chiffres sont bien plus élevés.

Les cas que je connais sont essentiellement des cas mutés, des hommes qui ont une mutation génétique BRCA2. Il y a quelques cas de maladies génétiques rares, comme le syndrome de Klinefelter, ou certains hommes qui ont pris des œstrogènes de façon abusive. La géographie montre des risques plus importants dans d'autres pays.

Question : Avez-vous des informations concernant l'émergence de cancers du sein chez des femmes plus jeunes ?

**Carole Mathelin**: Il y a moins d'éléments protecteurs comme les grossesses plus précoces, et les femmes allaitent beaucoup moins. On constate aussi des prises de pilule très précoces, et je pense que ce n'est pas bon. Il faut également tenir compte de l'impact environnemental.

**Question**: Dans la plupart des entreprises, il existe des comités d'hygiène et de sécurité. Pourrait-on s'adresser à ces comités pour qu'ils mettent en place des campagnes de prévention à destination des femmes?

**Carole Mathelin**: Des entreprises nous proposent d'aller rencontrer leur personnel, des grandes surfaces, la Poste... On offre à ces personnes deux heures de formation auxquelles elles participent massivement. On médiatise toujours les mauvaises et fausses nouvelles et pas les bonnes actions de prévention. Le Crédit Mutuel à Strasbourg a convié son personnel à une action de prévention autour de médecins, de chirurgiens, d'oncologues, etc. Je vous encourage à prendre ce genre d'initiative, nous sommes bénévoles pour y participer.

**Jean-Pierre Vacher** : Dépistage du PSA, incidence sur la chirurgie du cancer de la prostate. À vous Marc Colombel, chirurgien urologue à l'hôpital Édouard-Herriot, à Lyon.

**Marc Colombel** : La prostate est le seul organe dont on se moque. Quand Georges Clemenceau a dit : « La vie m'a appris qu'il y a deux choses dont on peut se passer, la prostate et le Président de la République », il aurait pu tout aussi bien ajouter : les cheveux.



Pendant longtemps, les scientifiques ne se sont pas intéressés au cancer de la prostate car c'était un cul-de-sac thérapeutique. Depuis 1990, le nombre des publications augmente. C'est à cette époque que je me suis détourné du cancer de la vessie pour m'y intéresser. La prostate est une glande qui n'est pas essentielle à la vie et qui sécrète le liquide séminal, où peuvent vivre les spermatozoïdes pendant 4 jours. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Son dépistage repose aujourd'hui sur le dosage du PSA et la distinction des patients à risque. Il faut parvenir à savoir quel patient peut potentiellement devenir malade du cancer de la prostate. Cet organe est au carrefour des voies spermatiques et urinaires. Elle est posée sous la vessie, est traversée par l'urètre et les voies spermatiques. Sur le plan embryologique, tous les mammifères ont la prostate au contact des voies urinaires. Elle se développe à partir de la 10<sup>e</sup> semaine après la conception sous l'influence de la testostérone primitive. Les testicules étant les premiers organes sécréteurs chez les garçons, ils envoient un pic de testostérone à l'origine du développement de cette petite glande.

L'anatomie est bien décrite aujourd'hui par l'IRM, qui est devenu un examen très important pour réaliser le diagnostic et évaluer la prostate. La prostate mesure environ 4 cm de haut sur 4 cm de large. Elle est entourée de fascias, des enveloppes qui posent problème car elles entourent la prostate et contiennent les nerfs et vaisseaux responsables du déclenchement de l'érection. Tous les traitements de la prostate ont des interactions avec l'émission du sperme, mais aussi parfois avec l'érection. Ces maladies retentissent sur la vie sexuelle des patients, ce qui en fait un organe dont on parle peu dans les familles.

Le diagnostic du cancer de la prostate repose sur des biopsies. On place un appareil dans l'anus du malade pour relever des carottes de tissus. C'est notre seul moyen de diagnostic, et c'est un outil potentiellement dangereux car il peut apporter des germes dans la prostate et être responsable d'une infection, ce qui apparaît chez 2,5 % des patients. C'est d'autant plus problématique aujourd'hui avec les microbes qui deviennent résistants aux antibiotiques.

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE CANCERS DE LA PROSTATE

Il existe plusieurs types de cancers de la prostate, selon l'aspect des cellules et leur capacité à être invasives. Certains cancers ressemblent au tissu normal et deviennent de plus en plus agressifs, avec des cellules qui quittent la glande et survivent à l'extérieur. Elles sont résistantes au système immunitaire et sont responsables de la mortalité de ce cancer, qui est la 2<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer chez l'homme.

Pour reconnaître le cancer, l'IRM apporte des informations précises sur la taille et la position de la tumeur et sur la forme de la prostate. Dans la plupart des cas, il s'agit de cancers de petite taille qui n'ont pas quitté la glande. Il arrive parfois que des cancers beaucoup plus volumineux présentent un danger. Ils sont plus rares mais nécessitent plusieurs traitements, avec chirurgie et radiothérapie. Lorsque le cancer est de très petite taille, la question se pose aujourd'hui de la nécessité d'intervenir.

L'épidémiologie du cancer de la prostate est une incidence qui augmente depuis le début du siècle et atteint un niveau important aujourd'hui, en particulier en Amérique du Nord, en Europe occidentale, en Australie et au Japon. Dans les autres pays, le cancer est moins fréquent mais le dépistage n'est pas proposé. On peut donc se demander si l'augmentation de l'incidence du cancer n'est pas liée à l'utilisation du PSA.

Le dépistage passe donc par l'utilisation du PSA et le toucher rectal, qui détecte un nodule. On peut très bien avoir un PSA normal et un nodule cancéreux de la prostate car le PSA n'est pas un marqueur spécifique du cancer. C'est une enzyme fabriquée par la prostate pour liquéfier le sperme. À chaque fois qu'il y a une maladie de la prostate, mais aussi après une séance de vélo ou une relation sexuelle, le PSA peut augmenter.

Le cancer de la prostate fabrique également plus de PSA que le tissu normal. Dans tous les cas, nous ne nous contentons pas d'un seul dosage, il faut se donner le temps et la peine d'obtenir une courbe pour distinguer les patients à risque. Le PSA a été une bonne puis une mauvaise nouvelle. Il a permis de reconnaître assez tôt des cancers de la prostate, mais en faisant un test de dépistage à tout le monde on augmente l'incidence du cancer et la fréquence des cancers insignifiants que l'on aurait pu simplement surveiller. Comment faire la distinction entre les patients qui ont besoin du dépistage et les autres ?

L'étude européenne ERSPC, qui donne des résultats avec un recul de 10 ans, a comparé des groupes de patients non testés avec un groupe testé par le PSA à plusieurs reprises. Lorsque le PSA dépassait 3, les patients avaient des biopsies. Environ deux fois plus de patients testés par le PSA ont eu un cancer de la prostate, mais, dans le groupe des patients non testés, la découverte d'un cancer correspondait à ce que l'on observait avant avec un dépistage par simple toucher rectal.

Après 10 ans de suivi, il apparaît que les patients qui ont reçu un diagnostic précoce par le PSA ont été moins souvent malades du cancer de la prostate, avec un risque de décès inférieur. Même si cela ne représente que 1 000 patients sur 250 000 patients testés, c'est significatif.

Faut-il donc nécessairement traiter un cancer de la prostate quand on le découvre ? Que recommande-t-on aujourd'hui ? L'Association française d'urologie et les autres sociétés savantes dans le monde recommandent de cibler le dépistage sur les groupes à risque, en particulier s'il y a des cas dans la famille avant l'âge de 60 ans. On recommence également un dépistage systématique dans certains groupes ethniques (Amérique de l'Ouest, Antilles, Finlande, Nouvelle-Zélande...) où la consanguinité est plus importante et augmente le facteur familial. L'obésité est également un facteur de risque, mais le principal facteur est lié à l'âge. Il faut faire la distinction entre un vieillissement normal de la glande avec quelques cellules cancéreuses et un vieillissement précoce responsable de l'émergence de cellules cancéreuses agressives. On considère aujourd'hui qu'il faut faire un dosage du PSA avant 50 ans. Cela donne des informations sur le risque. Par exemple, un patient avec un dosage de PSA inférieur à 1 ne présente pas de risque. Les patients avec un dosage supérieur à 1 nécessitent une surveillance par l'augmentation du PSA et le toucher de la prostate.

Lorsque le diagnostic est positif, on se base sur les critères morphologiques, les critères des biopsies et l'âge du patient. On recommande l'arrêt du dépistage à partir de 70 ans.

Depuis quelques années, nous avons des discussions pluridisciplinaires pour chaque cas. On définit la gravité du cancer de la prostate par le risque vital et par le risque de développement des métastases. Un risque faible est un patient qui présente 0 % de risque d'avoir des métastases et une mortalité. Ce type de profil correspond à 85 % des cancers découverts. Le risque intermédiaire concerne des patients qui ont besoin d'une réponse thérapeutique, même si le cancer est peu évolutif. Nous avons le temps de choisir le traitement le plus adapté. Enfin, il y a le risque élevé avec des patients qui présentent un risque évolutif de métastases, avec une mortalité augmentée. Pour ces patients-là, il faut choisir des traitements plus lourds qui associent chirurgie, radiothérapie et traitements hormonaux.

Aujourd'hui, faire le diagnostic d'un cancer n'implique pas nécessairement un traitement. La recommandation n° 1 des sociétés savantes européennes et américaines est de proposer une surveillance pour les cancers de risque faible. Pour ces patients, le risque de mortalité est identique que l'on retire la prostate ou que l'on fasse une surveillance. Cette surveillance passe par le dosage du PSA, une biopsie à un an, et des IRM. Pour les patients de risque intermédiaire, un traitement s'impose. La surveillance pourrait convenir uniquement dans des cas de diagnostics très tardifs, à 85 ou 90 ans.

L'opération diminue le risque d'évolution du cancer. La mortalité est plus faible chez les patients opérés que chez les patients surveillés.

Toute la difficulté réside dans le choix du traitement : chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, ultrasons focalisés (technologie française récente), hormones (qui suppriment la testostérone), surveillance active avec les biopsies ou surveillance simple. Nous faisons un choix multidisciplinaire sur des critères de morphologie, d'histologie, pour définir le groupe à risque. L'intervention n'est pas réalisable sur tous les patients, et avant de proposer un traitement adapté au patient, il faut en discuter entre médecins. Il serait hypocrite de proposer au patient de

choisir entre les différents traitements, l'équation est trop compliquée.

Ces traitements, chirurgie, rayons et surveillance active, ont récemment fait l'objet d'une étude comparative en Angleterre. À la surprise générale, il n'y a pas de différence en termes de survie pour les 250 000 patients concernés. On constate une légère différence entre la surveillance et les traitements en ce qui concerne l'apparition des métastases, mais aucune entre la chirurgie et la radiothérapie.

Le premier traitement utilisé au début du XX<sup>e</sup> siècle est le traitement hormonal. L'idée était de supprimer la testostérone. Les cellules prostatiques en ont besoin pour se multiplier, sécréter et fabriquer du PSA. Les cellules cancéreuses en ont également besoin, et lorsqu'on retire la testostérone, les cellules entrent en apoptose, une mort cellulaire active. On parvient de cette façon à une disparition de la tumeur et des métastases en quelques mois. Cependant,

de cette façon à une disparition de la tumeur et des métastases en quelques mois. Cependant, ce traitement n'est pas efficace sur le long terme parce que des cellules sont résistantes et se réveillent après deux ou trois ans. Nous devons le principe de ce traitement à Charles Huggins de l'école de Baltimore et à un groupe de médecins, dont Guillemin, qui ont reçu le prix Nobel pour avoir transformé la castration chirurgicale en un traitement injectable très largement utilisé aujourd'hui.

La radiothérapie joue sur la prostate et son environnement de manière de plus en plus précise. Il faut toujours l'associer au traitement hormonal avec les effets secondaires que cela représente : bouffées de chaleur, baisse d'activité et de la force musculaire, ostéoporose, maladies cardiovasculaires, et une toxicité de 10 % qui peut être immédiate ou tardive. On a du mal à la prendre en charge dans les services car l'appareil urinaire du patient est détruit dix ou quinze ans après l'irradiation et cela se termine par une dérivation urinaire.

La prostatectomie totale est une intervention qui date de 1867, elle a été modernisée par le professeur Young, également à Baltimore. Il a rendu cette opération accessible par la compréhension d'une technique qui permettait de rendre au patient la continence urinaire. Dans les années 1920 est arrivée la radiothérapie, et elle a été très utilisée car elle était plus simple que la chirurgie. C'est Patrick Walsh, à Baltimore, qui a ressuscité cette intervention en

La radiothérapie joue sur la prostate et son environnement de manière de plus en plus précise.
Il faut toujours l'associer au traitement hormonal avec les effets secondaires que cela représente

montrant que l'on pouvait séparer la prostate des nerfs érecteurs, ce qui rendait l'opération supportable avec un taux de séquelles bien moins important. Aujourd'hui, la prostatectomie donne environ 5 % d'incontinence et plus de 60 % de récupération de sexualité.

Cette opération a évolué, elle est aujourd'hui mini-invasive. Nous devons à Clément-Claude Abbou le fait d'utiliser un système robotique issu de l'aérospatiale pour améliorer la minutie de l'intervention. Les interventions se déroulent maintenant sous assistance robotique et les systèmes de visualisation en 3D sont extrêmement performants. Des manettes reproduisent les mouvements de nos mains de manière très précise. Les gestes sont intuitifs. Une opération qui était très difficile est aujourd'hui accessible à tous avec une durée d'hospitalisation de 24 heures seulement. Bien sûr, la technologie a un coût. Il a été évalué par notre équipe à 3 784 €. C'est un surcoût à ajouter au coût actuel de 6 200 € par patient.

La robotique est une étape intermédiaire. Les robots apprennent très vite et apportent une notion de sécurité, sans défaillance

L'objectif est de parvenir à baisser les coûts pour rendre cette technique accessible à tous. Nous avons littéralement transformé cette intervention, en augmentant le volume et en diminuant sa durée ainsi que celle de l'hospitalisation pour aboutir à un surcoût d'environ 500 €.

Nous avons passé une étape difficile de transformation des techniques et la question se pose sur ce qu'apportent les robots. Nous l'avons vu dans l'épidémiologie, il en va de même pour la chirurgie, la technologie est là et elle évolue. La robotique est une étape intermédiaire. Les robots apprennent très vite et apportent une notion de sécurité, sans défaillance. Nous utilisons de la robotique collaborative : un télémanipulateur aide le chirurgien à répéter des gestes de manière plus fine et plus efficace. Le rendu sur le patient est important car le taux de complications est

considérablement diminué. Les choses vont évoluer de deux manières : sur l'électronique et la robotique d'une part et, d'autre part, sur l'introduction de l'intelligence artificielle pour faire fonctionner cette électronique collaborative. Le modèle à considérer dans l'avenir, Organex, va rendre l'organe intelligent pour lui permettre de communiquer avec un système de robotique ou d'aide pour le chirurgien. On y arrive aujourd'hui avec l'intelligence artificielle pour que l'organe et le robot aient un échange multidirectionnel. Cela pour que les patients soient mieux traités lorsque nécessaire, car 80 % des patients diagnostiqués trop tôt par la biopsie ou les tests de dépistage mal interprétés sont orientés vers des interventions systématiques et nous souhaitons éviter le surtraitement.

**Pascal Gleize**: Je suis sidéré par la multiplicité de décisions sur les différentes options thérapeutiques et la collégialité, la réflexion humaine qui bascule ensuite vers l'intelligence artificielle. Il est intéressant de voir le souhait de préserver le patient et la réflexion du soignant sur la technologie. Si on formait les chirurgiens à opérer avec une meilleure concentration dans le geste et qu'on utilisait l'intelligence artificielle et les algorithmes pour aider à la prise de décision, est-ce que cela fonctionnerait mieux ?

Marc Colombel: Cette technologie est incroyable, je n'ai pas eu une seule panne en quinze ans d'utilisation. L'intelligence artificielle est aujourd'hui enseignée à la faculté. Il ne faut pas croire pour autant qu'elle va remplacer la décision ou l'empathie. La décision de donner un traitement ou un autre à un patient requiert de la science et des avis, mais surtout de l'empathie. Il faut s'adapter à l'angoisse du patient. C'est là que nous ajoutons de la variation dans notre décision. L'IA nous aide dans une certaine mesure à nous orienter sur des pourcentages de risques qui dépendent de ce que l'algorithme a appris. Par exemple, il se base sur les données enregistrées dans chaque région. L'IA nous aide à prendre des décisions sur le risque que l'on peut prendre pour une bonne ou une mauvaise décision.

**Question**: L'examen clinique et le toucher rectal sont très intéressants dans le dépistage du cancer de la prostate. En tant que gynécologues, nous proposons à nos patientes un frottis tous les trois ans. Il est réalisé avec un spéculum et est assez intrusif. Y a-t-il des recommandations pour que les médecins généralistes pratiquent ce toucher rectal tous les deux ou trois ans et y a-t-il des campagnes d'information pour expliquer l'intérêt du toucher rectal dans le dépistage du cancer?

Marc Colombel: L'examen de la prostate fait partie de l'examen clinique standard d'un homme de plus de 50 ans. On ne fait pas cet examen uniquement pour découvrir des cancers mais aussi pour avoir une évaluation de la prostate, pour des pathologies inflammatoires... Cela fait partie de l'examen standard de l'urologue. Dès lors qu'on l'explique, ce n'est pas un geste intrusif. Aucun de mes patients n'a refusé cet examen, et quand bien même je le ferais revenir plus tard.

Mais on ne peut pas dire que l'on veut faire du toucher rectal à tout le monde, car l'examen de la prostate va faire le diagnostic des tumeurs volumineuses. Il vaut mieux mettre l'accent sur le dosage du PSA et une analyse intelligente du résultat, et accompagner la suspicion du cancer avec le dosage du PSA par un examen de la prostate.

**Question**: Quelle est la place de l'échographie prostatique par rapport au toucher rectal?

**Marc Colombel**: L'examen clinique de la prostate par le toucher rectal permet aussi de donner une approximation du volume de la prostate ou de maladies inflammatoires. Cet examen est important car nous devons rapporter l'élévation du PSA à ces épiphénomènes. C'est une manière immédiate de faire un diagnostic que ne permet pas l'échographie, qui apporte moins d'informations.

Question: Qu'en est-il des rares cas de cancers de la prostate à PSA normal?

Marc Colombel: Ce sont des cancers plus graves car ils ont une physiologie différente. Ils sont hormono-résistants car le fonctionnement des cellules cancéreuses est différent des autres cancers. Les schémas fonctionnent sur d'autres bases, comme les mutations génétiques. C'est un cancer que l'on ne peut pas dépister et qui évolue rapidement. Le diagnostic est amené par l'apparition des symptômes. Ces patients ne sont pas dépistés mais diagnostiqués au moment où la maladie est difficile à prendre en charge. C'est un peu comme le cancer de la vessie, pour lequel il n'existe pas de test de dépistage. On le diagnostique au moment où la tumeur saigne et c'est bien souvent trop tard. Ces cancers ont des traitements compliqués avec une maladie qui nous devance à chaque étape. Malheureusement, il n'y a pas d'outil pour réaliser des diagnostics précoces.

**Richard Villet**: Concernant les risques familiaux, est-ce qu'on considère que l'existence de cancers du sein dans la famille du patient est un facteur de risque prostatique ? On lit dans les journaux que l'activité sexuelle diminue le risque de cancer de la prostate, est-ce vrai ?

**Marc Colombel** : Ce n'est pas faux, des épidémiologistes ont croisé des données qui n'ont aucune base physiologique. La prostate vieillit, que l'on ait trois rapports sexuels quotidiens ou pas. D'ailleurs, comment vérifier que les patients ont le nombre de rapports sexuels qu'ils nous rapportent ? Il faut sortir de ce type de statistiques.

Concernant le cancer du sein, le gène BRCA1 étant impliqué, les hommes de la famille sont susceptibles d'avoir des cancers de la prostate avec un taux de PSA qui n'est pas augmenté et un tropisme métastatique osseux très élevé.

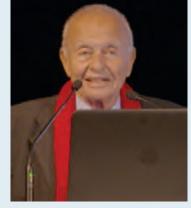
### POUR CONCLURE

Jean Matouk, économiste : Concernant l'intelligence artificielle et l'intelligence collective, un robot ne peut que choisir, dans une grappe d'actes, celui que lui conseillent ceux qui le regardent mais il ne peut pas inventer. C'est pourquoi l'intelligence collective doit prendre une décision au préalable. Il faut bien distinguer intelligence individuelle, intelligence artificielle et intelligence collective. L'Académie de chirurgie et l'Académie de médecine ont longtemps été hostiles. À l'époque, la reine Marie-Thérèse d'Autriche avait une boule sous l'aisselle, les médecins avaient interdit aux barbiers, qui faisaient office de chirurgiens, de l'opérer et elle est morte. En revanche, son mari

a vécu après avoir été opéré d'une fistule anale.

L'espérance de vie globale de la France continue d'augmenter d'environ un mois et demi par an. Seule l'espérance globale des États-Unis diminue à cause de la consommation d'opioïdes et de l'obésité. Mais l'espérance de vie en bonne santé plafonne, notamment à cause des femmes qui consomment plus de tabac depuis quinze ans.

Aujourd'hui les patients sont très informés en matière médicale. Mais mal informés car leurs sources ne sont pas fiables et cela pose un problème aux médecins. Pour pallier cela, il faudrait largement augmenter les heures de sciences et vie de la terre au collège. Il y a actuellement 21 heures par an, il faudrait doubler ces heures avec des cours dispensés notamment par des médecins. La formation à la santé dans l'enseignement obligatoire est primordiale, elle permettrait que les gens n'écoutent plus les sites médicaux et les *fakes news*.



Dans la rubrique Sciences et Médecine du journal *Le Monde*, la journaliste évoque le rôle de l'activité physique dans la santé. La recommandation est d'une demi-heure d'activité quotidienne. À ce propos, l'invention des patinettes à roulettes et des hoverboards est une catastrophe, car les usagers ne font plus d'exercice. Cela participe à l'augmentation du surpoids et de l'obésité, énorme au Etats-Unis et moindre mais existante en France dans les populations les plus défavorisées.

La Sécurité sociale annonce un déficit de 5 Mds€ jusqu'en 2023 (dont 1,5 Md€ pour la santé et 3,5 Mds€ pour les retraites). Ce déficit persiste alors que nos dépenses publiques représentent 55 % du PIB et que nos prélèvements globaux (impôts et cotisations sociales) sont maintenant devant ceux du Danemark, soit les plus élevés d'Europe. Comment arrive-t-on à un déficit de l'Assurance maladie avec des dépenses publiques, dont des dépenses sociales très importantes ? Une meilleure formation à la physiologie humaine et à un minimum d'actes thérapeutiques au collège serait un début pour la régulation des dépenses de santé. La preuve est fournie par l'Allemagne qui équilibre ses dépenses de santé. Là-bas, chaque caisse de retraite érige ses propres règles et prend des décisions. Est-ce cette organisation qui permet à l'Allemagne – où l'espérance de vie est la même que la nôtre – d'équilibrer ses dépenses de santé ?

Nous avons encore un gros effort à fournir en matière de dépenses de santé, et les colloques organisés par Romain Migliorini sont d'une grande aide.

Jean-Louis Touraine, professeur d'immunologie et député du Rhône :



Imprégnons-nous de l'idée de prévention, semée par Romain Migliorini depuis des décennies. Il faut aider à cette éclosion.

Nous savons ce que l'on peut gagner en quantité et qualité de vie en évinçant le tabac, l'alcool, la mauvaise nourriture, la pollution, et en augmentant l'exercice physique... Il faut se mobiliser car cela ne se fait pas naturellement et nous avons du retard sur certains pays d'Europe du Nord. Comme disait Victor Hugo, « Rien n'est plus fort qu'une idée dont l'heure est venue », et l'heure est venue pour la prévention. En médecine curative, on fait bien et très bien, mais en médecine préventive, on peut beaucoup mieux faire.

Plus que de vouloir gagner des années de survie additionnelle, on veut gagner des années de vie épanouie, digne, qui n'est pas une fin de vie. L'écart est trop grand entre la longévité globale et la longévité en bonne santé, et on peut y remédier. Erik Orsenna disait : « À quoi servirait-il d'augmenter

*l'espérance de vie si c'est une vie sans espérance.* » Il a raison. Il importe d'avoir une vie épanouie avec des contraintes limitées et c'est là-dessus que la prévention doit développer tous ses efforts. Il ne s'agit pas seulement de reculer l'âge de la perte d'autonomie ou de la mort, mais aussi d'agir beaucoup plus jeune.

Depuis que la contraception est efficace, l'âge de procréation est retardé. Il était de 24 ans il y a vingt ans, il est de 30 ans aujourd'hui, et cela progresse. Or l'âge de fécondité optimal des femmes se situe entre 20 et 30 ans. À 35 ans, la fécondité est moindre et l'âge pour le 2e et le 3e enfant n'est plus optimal. Nous avons des moyens techniques, comme la conservation des ovocytes, mais c'est un succédané. Il vaudrait mieux prévenir par une éducation des filles et des garçons car ils sont trop dans la procrastination pour le 1er enfant. Il faut aussi connaître l'horloge biologique de l'enfantement pour éviter que les femmes soient pénalisées dans leurs carrières et leurs études. La prévention doit les conduire à utiliser les moments optimaux pour fonder une famille. La prévention concerne tous les sujets, tout au long de la vie, et demain elle se basera aussi sur la génétique car la médecine prédictive est à nos portes. Nous savons d'ores et déjà, pour plusieurs déterminants génétiques, lesquels d'entre nous sont prédisposés à des diabètes, maladies chroniques, etc. Nous savons que nous sommes prédestinés à avoir un risque supérieur lorsqu'il y a des cas dans la famille, mais bientôt nous le saurons de façon certaine par la génétique. Il ne faut pas avoir peur mais utiliser des moyens simples pour nous permettre de prévenir ces maladies. L'exercice physique est très bénéfique contre les risques de cancer du sein, de diabète... Il est facile de manger moins de sucre et de bouger plus. Petit à petit, nos modes de vie peuvent s'améliorer grâce à notre connaissance des risques. Comme Romain, je crois et j'aime la prévention.

Romain Migliorini: Merci de votre présence et merci à tous les intervenants pour la grande qualité de leurs propos, la richesse des échanges, la pertinence des informations. Merci au Professeur Xavier Martin d'avoir associé à ce colloque d'éminents membres de son académie que nous sommes fiers de soutenir. Nous mesurons bien ce qui est essentiel entre dépistage, prévention et acte chirurgical. Les choix de bons actes préventifs et d'interventions chirurgicales adaptées, la bonne information du patient, les comportements préventifs, tout peut et doit concourir à des efforts convergents et des compétences associées au service de la prévention. Les chirurgiens réparent mais ils œuvrent aussi à nous protéger et à nous mettre à l'abri de risques de santé que nous pouvons ainsi mieux maîtriser. Encore merci à toutes et à tous, au Dr Pascal Gleize et à Jean-Pierre Vacher et à Mme Barbier pour l'organisation.



# Infectiologie: Fin des brevets! Vive les phages!

L'antibiorésistance est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique. La bactérie peut être insensible à un antibiotique, d'origine ou acquise, dans le cas où une bactérie sensible auparavant devient insensible<sup>1</sup>

n Europe, chaque année, 33 000 personnes meurent du fait des antibiorésistances<sup>2</sup>. Selon l'OCDE, 5 600 personnes meurent chaque année en France d'une affection ayant présenté une antibiorésistance. Comme on le voit sur le tableau ci-dessous, la France fait partie des pays à forte mortalité en Europe ; elle est 5<sup>e</sup>, en comptant tous les membres de l'OCDE.

Si les taux de résistance évoluent conformément aux projections actuelles, 2,4 millions de personnes pourraient perdre la vie en Europe, Amérique du Nord et Australie entre 2015 et 2050³. En mai 2016, l'économiste Lord Jim O'Neill, alors secrétaire d'État britannique au Commerce, prévoyait même que le nombre des décès liés à la résistance aux antibiotiques pourrait atteindre 10 millions par an dans le monde d'ici à 2050, avec un surcoût de 88 400 Mds€ en termes de perte de production mondiale, soit plus que le produit intérieur brut mondial.

Cette antibiorésistance entraînerait, selon la Commission européenne, un surcoût de 1,5 Md€ pour les services de santé européens. Selon l'OCDE, ce coût serait de 3,4 Mds€ par an, dans les 33 pays, soit 10 % du coût des soins induits par les maladies transmissibles, ou encore, en moyenne OCDE, 2,30 € (parité de pouvoir d'achat/PPA) par habitant par an.

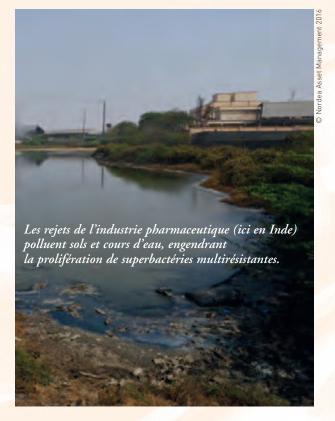
### La surconsommation d'antibactériens

C'est, à la fois, un usage excessif des antibiotiques, puis un mésusage, qui a provoqué, peu à peu, depuis la découverte des sulfamides puis des antibiotiques, des antibiorésistances multiples et croissantes.

> Décès annuels et coûts annuels (en milliers d'euros) pour 100 000 personnes\*

|                  | ltalie | Grèce | USA | France | Pologne | Belgique | OCDE | Espagne | Royaume-112 | Autriche | Allemagne | Danemark | Finlande | Suède |  |
|------------------|--------|-------|-----|--------|---------|----------|------|---------|-------------|----------|-----------|----------|----------|-------|--|
| Décès            | 18     | 14,5  | 9   | 8,6    | 6       | 5        | 4,7  | 3,5     | 2,5         | 2,5      | 2,5       | 2,2      | 2        | 2     |  |
| Coûts<br>1 000 € | 650    | 470   | 620 | 526    | 180     | 235      | 232  | 200     | 200         | 220      | 200       | 90       | 50       | 75    |  |

Source OCDE. \* https://www.oecd.org/fr/france/Enrayer-I-antibior%C3%A9sistance-en-France.pdf



Le mécanisme de l'antibiorésistance avait été prédit, dès 1933, par Alexander Flemming, qui avait été, en 1928, le découvreur de l'effet bactéricide du penicillium. La pénicilline a pu être "produite" en 1935<sup>4</sup>. Pour que l'antibiorésistance soit expliquée, il fallait que l'usage des antibiotiques se généralise suffisamment pour que l'on comprenne que les bactéries, comme tous les êtres vivants, finissaient par acquérir, dans un processus darwinien, des moyens d'autodéfense contre certains

"ennemis", donc les antibiotiques euxmêmes. En effet, lorsqu'on emploie un antibiotique, seules survivent – et se reproduisent – les bactéries dotées de systèmes de défense contre cette molécule. Certaines souches sont mêmes devenues multirésistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques, voire résistantes à tous les antibiotiques ou "toto-résistantes".

### Consommation d'antibactériens par jour (pour 1 000 habitants)

|      | Autriche | Belgique | Danemark | Finlande | France | Allemagne | Grèce | Italie | Pays-Bas | Pologne | Espagne | Suède | Royaume-Un |
|------|----------|----------|----------|----------|--------|-----------|-------|--------|----------|---------|---------|-------|------------|
| 2000 | -        | 22,2     | 13,8     | 21,6     | 28,4   | 13,5      | 26,3  | -      | 9,9      | 19,9    | 15,8    | 15,7  | 12,7       |
| 2017 | 11,8     | 21       | 17,2     | 15,8     | 23     | 12,5      | 32,1  | 21,8   | 9,5      | 23      | 17,2    | 12,9  | 18         |

Comme on le voit, dans le tableau ci-dessus, la France reste la plus grosse consommatrice par habitant dans l'OCDE, même si cette consommation a diminué depuis 2000.

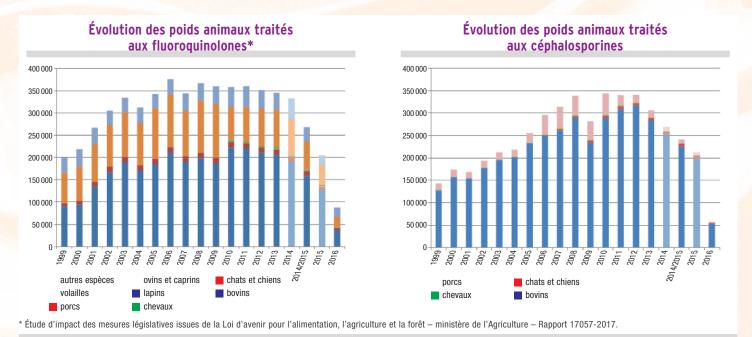
En 2017, en France, il a été utilisé 759 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine. Ce chiffre est, logiquement au vu de la consommation par habitant, en léger recul puisque, en 2016, 786 tonnes avaient été utilisées (source AMELI). Les médecins de ville, qui sont les prescripteurs à 93 %, ont en effet commencé depuis quelques années à freiner les prescriptions, ce qui n'est pas sans mérite compte tenu de l'addiction des patients. Cette addiction tient principalement à une totale méconnaissance de la réalité thérapeutique, ce qui ne fait que renforcer l'idée souvent exprimée dans cette revue<sup>5</sup> qu'il faudrait augmenter fortement les cours élémentaires de thérapie dans l'enseignement obligatoire. Selon une enquête IFOP/Pfizer de 2019, si 81 % des personnes interrogées disent savoir que les antibiotiques sont inutiles contre le rhume ou les allergies, 42 % continuent à considérer qu'ils sont utiles contre la grippe! Trop de patients ne supportant pas les effets des pharyngites et, voulant en couper immédiatement les effets, exigent de leurs médecins un traitement antibiotique, éventuellement un des plus forts, avec le mélange d'amoxicilline et d'acide clavulanique!

Mais l'excès d'antibiotiques, et la montée de l'antibiorésistance, sont aussi liés à l'excès d'antibiothérapie vétérinaire. Durant la même année 2017, 499 tonnes d'antibiotiques ont été délivrées aux animaux. Des études solides ont montré, en effet, que les mêmes antibiorésistances se manifestaient chez les animaux, poussant à augmenter les doses et à diversifier les antibiotiques, et que, à partir des aliments, et à travers les déjections et les circuits divers de l'eau, les humains absorbaient encore

des antibiotiques, augmentant la fréquence des antibiorésistances. Toutefois, compte tenu du plan de 2011, en France, la consommation d'antibiotiques vétérinaires semble bien mieux contrôlée aujourd'hui. Le plan publié de 2011 visait une réduction de 25 % des antibiotiques en cinq ans (2012-2016). Or l'usage d'antibiotiques vétérinaires a baissé de 37 % sur cette période. Les deux graphiques suivants relatifs aux quinolones et céphalosporines de quatrième génération, les plus utilisés, en apportent la preuve. Par ailleurs, des études sérieuses récentes ont relaté d'intéressantes expériences d'éleveurs et de vétérinaires sur les huiles essentielles pour faire baisser encore l'antibiothérapie<sup>6</sup>.

Mais, outre la surconsommation, l'antibiorésistance a augmenté aussi du fait du mésusage, dont, pour partie, de l'automédication à laquelle incitent les nombreuses publications, "papier" ou numériques. Dans la même enquête IFOP/Pfizer, 41 % des patients disent qu'ils ne terminent pas toujours leur traitement, 60 % les gardent et la moitié reconnaissent les utiliser. Un patient peut donc, par un mauvais usage, accroître son éventuelle antibiorésistance débutante, même s'il n'abuse pas.

Pour s'assurer du bon choix, les médecins font pratiquer des antibiogrammes, notamment dans les cystites ou pyélonéphrites. Les prélèvements sont soumis par le laboratoire à toute la gamme des bactéries et, en deux jours en moyenne, l'éventuelle résistance est découverte, permettant éventuellement une nouvelle prescription.



### Mesures de réduction de l'usage des antimicrobiens et leurs effets en France (OCDE)

|                            | Hygiène<br>des mains | Gestion<br>des<br>antimicrobiens | Hygiène<br>dans les<br>hôpitaux | Report de<br>prescription<br>médecine<br>de ville | Campagnes<br>médiatiques | Tests de<br>diagnostic<br>rapides |
|----------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------|-----------------------------------|
| Vies<br>sauvées            | 3.540                | 3.250                            | 3.310                           | 800   | 390                      | 1.360                             |
| Coûts<br>annuels M€        | 209                  | 110                              | 21,5                            | 3,5   | 1,3                      | 106                               |
| Rendement<br>par € investi | 1,8                  | 1,5                              | 0,9                             | 0,8   | 0,8                      | 0,6                               |

Depuis longtemps, par exemple, *Escherichia coli*, bactérie issue de nos intestins et qui produit fréquemment des infections urinaires, est résistante à l'amoxicilline, qui est une pénicilline. On sait aussi maintenant que, dans 7 % des cas, elle est résistante à des antibiotiques encore plus récents, les céphalosporines. De même, la bactérie *Klebsiella pneumoniae*, également présente dans le tube digestif, présente, dans 16 % des cas, une résistance aux mêmes céphalosporines, obligeant les médecins à utiliser des antibiotiques de demicer resource les carbon frances.

dernier recours, les carbapénèmes.

## Quelles sont les issues endogènes au développement des antibiorésistances ?

La première "issue", si l'on peut dire, c'est évidemment de réduire l'usage des antibiotiques. Pour ce faire, l'OCDE a suggéré une panoplie de mesures axées sur les hôpitaux, une autre visant le grand public et un train de mesures mixtes, hôpitaux et grand public, qui permettraient de sauver, chaque année, 55 000, 14 000 et 47 000 vies, respectivement dans les 33 pays considérés, et 4 200 en France.

La panoplie de mesures en milieu hospitalier entraînerait en moyenne une économie nette (c'est-à-dire après déduction du coût de mise en œuvre de chaque mesure) de 4 € PPA par an, par habitant, dans les 33 pays couverts. Les interventions visant le grand public généreraient également une économie annuelle moyenne d'environ 0,85 € PPA par habitant dans les 33 pays. Enfin, l'approche mixte coûterait environ 2 € par habitant et par

an, ce qui résulterait à une économie nette moyenne de l'ordre de 3 € PPA par habitant et par an.

En France, la première grande campagne de lutte contre la surconsommation d'antibiotiques date de 2002 avec le slogan "Les antibiotiques, c'est pas automatique". L'objectif était une baisse de 25 % de 2002 à 2020. Les chiffres indiqués plus haut montrent que cet objectif sera presque atteint (20 % en 2017).

La seconde issue est évidemment la recherche dans un double sens : d'une part, mieux connaître les mécanismes de naissance de l'antibiorésistance, d'autre part trouver de nouveaux antibiotiques.

S'agissant des recherches sur l'antibiorésistance, elle doit être promue et financée par les pouvoirs publics, gestionnaires de l'Assurance maladie. En France, la lutte contre la résistance aux antibiotiques va bénéficier de 40 M€ d'investissement, comme annoncé par la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ce mois de novembre, à l'occasion d'un colloque interministériel sur l'antibiorésistance. Ce programme sera coordonné par l'Inserm. Il serait illusoire de penser que les laboratoires privés y consacrent des fonds...

### Brève histoire des antibiotiques

- 1928 Découverte de l'action antibiotique du Penicillum par Alexander Fleming.
- 1935 Gehrad Dogmak (1895-1964) synthétise le Prontosil anti-microbien général.
- 1935 Jacques Tréfouel (1897-1977) et Constantin Levaditi (1874-1953) démontrent l'activité antibactérienne des sulfamides dérivés du Prontosil.
- 1939 Ernst Chain et Howard Florey obtiennent la pénicilline pure. René Dubos (1901-1982) et Rollin Hotchkiss isolent, à l'Institut Rockefeller de New York, la thyrotricine (ou gramicidine).
- 1940 Isolement de l'actinomycine par Selman
- 1942 Débuts de la préparation industrielle de la pénicilline (laboratoire Eli Lilly).
- 1943 Isolement de la streptomycine par Selman Waksman (lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1952), premier antibiotique efficace contre la tuberculose.
- 1944 Découverte, par Waksman, de la streptomycine, antibiotique actif contre les bactéries Gram négatives et, surtout, contre le bacille de Koch (traitement antituberculeux).
- 1945 Fleming, Florey et Chain reçoivent conjointement le prix Nobel de physiologie ou médecine pour la découverte, l'isolement et l'emploi thérapeutique de la pénicilline.
- 1945 Débuts de la préparation industrielle et de la commercialisation des antibiotiques.
- 1949 Découverte des tétracyclines qui bloquent les synthèses protéiques dans les bactéries.
- 1950 Mise en évidence, au Japon, de bactéries pathogènes devenues résistantes aux antibiotiques usuels (pénicilline, streptomycine, chloramphénicol).
- 1960 Le Japonais T. Watanabe démontre l'origine génétique de l'antibiorésistance : le gène responsable est porté par un plasmide bactérien (anneau d'ADN indépendant du chromosome).
- 1965 Développement des antibiotiques semi-synthétiques.
- 1980 De nouveaux éléments génétiques bactériens, les intégrons, favorisent la résistance aux antibiotiques
- 1990 Début de l'expansion de l'épidémie de bacilles tuberculeux multirésistants aux antibiotiques (MDR).
- 2000 Première introduction depuis vingt ans d'une nouvelle classe d'antibiotiques avec la synthèse totale du premier antibiotique de nouvelle génération, le Linezolide.
- 2017 Introduction en France de l'antibiotique Zavicefta® (produit par AstraZeneca) dans l'arsenal de lutte contre les bactéries multirésistantes

La seconde voie, celle de la recherche de nouveaux antibiotiques, est elle aussi plus ou moins négligée par les laboratoires, beaucoup plus attirés, financiarisation de l'économie faisant loi, par les anticancéreux qui peuvent être vendus, même en pharmacie, à 1 000 € la dose, ou atteindre 80 000 € l'année. Là encore, on ne peut donc compter que sur la recherche hospitalière pour des antibiotiques très ciblés.

Cela n'en redonne que plus de valeur à l'idée d'extraire au moins les antibiotiques, voire, justement, les traitements anticancéreux, du système des brevets, au profit d'une nouvelle organisation. Dans celle-ci, des équipes de chercheurs organisés en société ou coopératives, rivaliseraient pour l'obtention de molécules mises en concours pour telle ou telle pathologie par l'administration sanitaire française, voire même européenne, et se contenteraient, si elles font la preuve de son efficacité, d'une rémunération unique, mais élevée, leur permettant de continuer à fonctionner en vue d'autres concours. La monopolisation par brevets serait donc impossible, et les grands laboratoires ne pourraient plus mélanger dans leurs comptes frais de mercatique et frais de recherche.

### Une issue exogène : les phages

Une issue hors antibiotiques est souhaitable, non seulement pour en trouver d'autres ou contrer l'antibiorésistance, mais aussi pour deux autres raisons.



Récemment, on a découvert le rôle essentiel de notre microbiote intestinal dans l'apparition de certaines thérapies et dans nos propres défenses contre elle<sup>8</sup>. Au point de créer des traitements par introduction de bactéries du microbiote de patients sains dans les intestins des malades. Or les cures d'antibiotiques tuent plus ou moins le microbiote.

Mais on vient aussi de découvrir que l'usage des antibiotiques peut affaiblir l'effet de l'usage nouveau de l'immunothérapie dans les cancers en remplacement de la chimiothérapie. Développées dans les années 2000, les immunothérapies renforcent les capacités de notre système immunitaire à combattre les cancers, or on a découvert récemment que les antibiotiques font chuter l'efficacité des immunothérapies. Une étude française vient de montrer que la réponse des patients à ces immunothérapies dépend en partie des espèces de bactéries présentes dans leur tube digestif. Par exemple, avec la première immunothérapie apparue, l'ipilimumab, certains patients atteints de mélanome avancé sont toujours en vie après dix ans.

D'où l'intérêt renforcé pour les phages, qui sont des virus capables d'infecter et de tuer les bactéries multirésistantes. Ces virus ont été découverts en 1917 par le

Franco-Canadien Félix d'Hérelle, après des observations près du Gange, où le choléra disparaissait par endroits. Mais la découverte de la pénicilline, puis la Seconde Guerre mondiale ont empêché le développement de ce type de thérapie. En effet, les pays occidentaux les ont abandonnées pour les antibiotiques. Mais les pays de l'Est, Géorgie et Rouma-



nie en tête, les ont heureusement conservées comme médecine traditionnelle.

On en compterait 10 à 100 fois plus que de bactéries. Ils seraient apparus sur Terre avec les premières bactéries il y a plusieurs milliards d'années et représentent la forme de vie la plus variée sur notre planète : on en trouve dans tous les écosystèmes, y compris dans des milieux aussi hostiles que les déserts ou la neige vierge. « L'espèce humaine héberge elle aussi de nombreux phages : peau, muqueuses, et surtout tube digestif, dans lequel on a identifié plus de 100 phages différents », expliquent les scientifiques dans une publication de 2015<sup>9</sup>.

Les phages représentent un espoir immense face à l'antibiorésistance. Avec le vieillissement de la population, le recours croissant aux prothèses de hanche ou de genou (plus de 200 000/an en France) expose à un risque incompressible de 1 à 2 % de développer une infection, qui monte même à 30 % pour certains patients. D'autres usages sont espérés ardemment : pour les pieds des diabétiques, qu'il faut parfois amputer, ou les infections respiratoires à répétition des malades de la mucoviscidose. Et certains se prennent même à rêver de voir un jour les phages prescrits pour des infections banales, urinaires ou digestives. Restera à éviter de reproduire les mêmes erreurs car une bactérie peut aussi devenir phagorésistante.

Depuis 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a accompagné une vingtaine d'administrations de phages à titre "compassionnel", en ultime recours. Dès cette année 2019, elle compte délivrer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), première étape avant une autorisation de mise sur le marché.

Ĉertains patients ne comprennent pas les lenteurs de l'ANSM et partent, avec diverses aides, en Géorgie, dans un voyage qui coûte minimum 6 000 €, avec ce risque que, si la phagothérapie ne se développe pas plus rapidement, un marché parallèle risque de se former sur Internet. Un risque d'autant plus important qu'un phage mal reproduit peut tuer, et les phages géorgiens ne seraient pas utilisables ici, car pas assez purifiés.



Société retenue par l'ANSM afin de fournir des bactériophages aux services hospitaliers désignés pour effectuer des essais cliniques dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation.

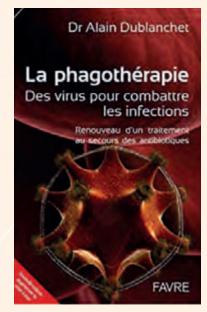
En France, une start-up, Pherecydes Pharma, travaille depuis dix ans sur des phages capables de vaincre les staphylocoques dorés, et bientôt *Escherichia coli*. Aux États-Unis, AmpliPhi Biosciences s'est lancée.

Mais, pour l'instant, aucun grand laboratoire! Pour deux raisons. Une raison commerciale: les phages ne sont pas brevetables, contrairement aux antibiotiques! Une raison technique impérieuse: les phages étant des virus destructeurs de protéines détruisent les organes où ils évoluent en bloquant leur protéinisation. Donc le fait de soigner une personne faible ou malade du foie, par exemple, risque qu'elle perde son foie après l'intervention.

Le centre Eliava de la phagothérapie, à Tbilissi (Géorgie), spécialisé dans la thérapie bactériophage. À moins bien sûr que l'on puisse affaiblir tout de suite ces phages après avoir éliminé ces bactéries incriminées. Mais les délais biologiques sont là : si l'on n'apporte pas de protéines à un organe durant plus de 3 jours, cet organe se détruit. Or les phages ont une durée de vie minimum de 12 jours, et il leur faut 3 jours pour éliminer les bactéries incriminées. Donc le reste du temps les phages vont évoluer dans l'organe en l'affaiblissant avant de s'éliminer. Les phages que nous détenons tout naturellement dans notre corps servent principalement à absorber des bactéries mourantes, mais pas dans le foie, les poumons et le cerveau. Le grand espoir suscité par les phages, compte tenu de notre souci de précaution, exige donc encore des recherches importantes que le secteur privé a peu de goût à financer.

Jean Matouk agrégé de sciences économiques, professeur des universités

- 1. Sauf erreur, la première manifestation d'antibiorésistance a été au Japon, en 1950, face à la pénicilline, streptomycine et chloramphénicol.
- 2. The Lancet-Infections diseases-2015.
- 3. https://www.oecd.org/health/health-systems/
- Stemming-the-Superbug-Tide-R%C3%A9sum%C3%A9-Fran%C3%A7ais.pdf
- 4. Thérèse et Jacques tréfouel, federicco Nittin et Daniel Bovet Institut Pasteur
- 5. Du même auteur L'éducation à la santé dès l'école- Revue MTRL n° 92- décembre 2016.
- 6. La Croix 12 nov. 2019.
- 7. Du même auteur Les médicaments de nouvelle génération- Revue de la MTRL n° 89, mars 2016.
- 8. Le charme discret de l'intestin Giulia et Jill Anders Actes Sud, 2018 et exposition
- à la Cité des Sciences déc. 2018 août 2019.
- 9. Sciences et Avenir- virus-phages-u



# Innover contre le cancer avec le Centre Léon-Bérard

Deuxième Centre de lutte contre le cancer à ouvrir en France, en 1923, le Centre Léon-Bérard est depuis sa création un acteur majeur de la lutte contre le cancer

tablissement 100 % dédié à la cancérologie, il abrite au cœur de Lyon, dans le 8<sup>e</sup> arrondissement, un hôpital de référence et un centre de recherche reconnu au niveau national et international. Organisme de soins privé d'intérêt

général, le Centre Léon-Bérard participe au service public hospitalier et assure trois missions : le soin, la recherche et l'enseignement.



### Le continuum soin-recherche

Aujourd'hui, le Centre Léon-Bérard accueille, par an, plus de 37 000 patients atteints d'un cancer et coordonne plus de 1 800 chercheurs, médecins et soignants autour d'un même objectif : chercher et soigner jusqu'à la guérison. L'ensemble des équipes se mobilise afin de proposer aux personnes souffrant

d'un cancer une prise en charge de qualité et l'accès aux dernières avancées de la recherche.

Pôle de recherche d'excellence reconnu à l'international, le Centre Léon-Bérard abrite près de 500 chercheurs dont le but est de comprendre les mécanismes fondamentaux qui conduisent au développement des cancers et mettre au point de nouveaux traitements.

# Raccourcir les délais entre les découvertes scientifiques et la mise au point de nouveaux traitements

En rassemblant, sur un même site, patients, médecins et chercheurs, le CLB affiche une volonté forte : raccourcir les délais entre les découvertes des chercheurs en laboratoire et leurs applications médicales concrètes aux bénéfices des patients d'aujourd'hui et de demain.

La recherche sur le cancer a permis de formidables progrès puisqu'on guérit aujourd'hui plus d'une personne sur deux. Toutefois, le cancer demeure la première cause de mortalité en France avec près de 150 000 décès chaque année, et on

estime que plus d'une personne sur trois sera touchée par un cancer au cours de sa vie. Face à ce constat, seule la recherche peut permettre de faire reculer la maladie.

### Les dons et legs : accélérateurs de la recherche

En tant qu'établissement à but non lucratif reconnu d'utilité publique, le Centre Léon-Bérard est habilité à recevoir des dons et legs pour soutenir ses missions de soins et de recherche sur le cancer. Les dons et legs perçus par le Centre Léon-Bérard représentent des ressources indispensables pour soutenir des programmes de recherches innovants. Ils permettent de financer :

- des postes de chercheurs,
- l'acquisition de matériels de recherche de haute technologie,



- la construction et l'aménagement de bâtiments de recherche,
- l'amélioration du confort de vie des patients hospitalisés. En 2018, grâce au soutien de particuliers, associations et entreprises, le Centre a par exemple reçu 4,5 M€ sous forme de dons et 2,3 M€ sous forme de legs :
- 3,9 M€ ont été affectés à la recherche menée sur notre site,
- près de 300 000 € ont contribué à l'amélioration du confort et de la qualité de vie des patients adultes et enfants,
- 600 000 € ont permis l'ouverture d'appartements de proximité destinés aux patients ne résidant pas dans le département ou dont le logement n'est pas adapté.

Faire un don au Centre Léon-Bérard, c'est donner les moyens aux chercheurs et médecins d'aller plus vite et plus loin dans ce combat contre le cancer.

# TRANSMETTEZ le plus bel espoir de vaincre le cancer

Soutenez la recherche pour aller plus vite et plus loin contre la maladie

Legs, donation, assurance-vie

### Pour plus d'informations :

> 04 78 78 26 05 - donsetlegs@lyon.unicancer.fr

### Pour faire un don :

www.centreleonberard.fr

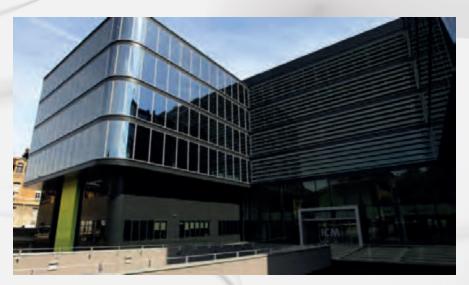
Centre Léon Bérard - Service Relations Donateurs

28 rue Laennec - 69008 Lyon



# Un institut à la pointe de la recherche en neurosciences

Que chacune et chacun d'entre nous puisse vieillir dans les meilleures conditions possibles, et rester libre de ses pensées et de ses mouvements, tel est l'enjeu de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM).



## L'ICM, un modèle et un écosystème unique

Fondé en 2010, l'ICM est un centre de recherche scientifique et médical d'excellence international et fondation reconnue d'utilité publique. L'ICM est aujourd'hui fort de nombreux résultats : les découvertes scientifiques sont au rendez-vous, l'attractivité et la reconnaissance internationale sont avérées. L'Institut constitue un modèle en soi avec une approche originale et innovante de la recherche biomédicale, en réunissant en son sein malades, médecins, chercheurs et entrepreneurs. L'Institut bénéficie d'une recherche translationnelle en neurosciences exceptionnelle, renforcée par des équipements technologiques de pointe, le Centre d'Investigation Clinique, ainsi que l'incubateur pépinière d'entreprises iPEPS et l'esprit entrepreneurial qu'il insuffle. L'ICM se positionne également comme un acteur majeur de la formation, par la création d'un organisme de formation, l'Open Brain

School, afin d'ouvrir les connaissances en neuroscience à l'ensemble de la société.

En 2020, l'Institut fêtera ses dix ans d'existence. Des temps forts pour fêter tout le chemin parcouru et valoriser le travail réalisé dans les domaines scientifiques, médicaux, de l'éducation et de la valorisation de la recherche, seront organisés et ouverts au public.

### Une stratégie scientifique à la hauteur des enjeux du XXI<sup>e</sup> siècle

Notre cerveau renferme les plus grands mystères. Sa compréhension est une odyssée dans laquelle de nombreux scientifiques et médecins se sont lancés. Pour répondre aux défis des neurosciences, l'ICM a fait le choix d'aller vers toujours plus d'approches pluridisciplinaires en s'organisant en quatre domaines interconnectés: moléculaire et cellulaire, neurophysiologie, cognition, clinique et translationnel.

### Les neurosciences moléculaires et cellulaires

L'objectif de ce champ de recherche est de comprendre l'influence de la génétique, de disséquer la machinerie moléculaire, établir le rôle des différents types de cellules du cerveau et leurs interactions dans l'état normal ou pathologique. Les recherches de l'équipe de Bassem Hassan ont par exemple mis en évidence des mécanismes essentiels régulant la production de neurones lors du développement du cerveau. Dans la maladie de Parkinson, l'équipe d'Olga Corti et Jean-Christophe Corvol a décrit un nouveau mécanisme impliqué dans la neuroinflammation, une activation du système immunitaire dans le

### La neurophysiologie

L'objectif des équipes de neurophysiologie est une meilleure compréhension du fonctionnement des neurones et des réseaux en conditions normales et dans le cas de pathologies. Dans ce domaine, l'équipe d'Alberto Bacci est par exemple parvenue à décrypter un mécanisme très précis contrôlant la plasticité corticale sensorielle, à la base de notre capacité à apprendre des choses et des compétences et qui est très active dans l'enfance.

### La cognition

Comprendre l'origine de nos comportements et de nos fonctions cognitives comme la prise de décision, la créativité ou la lecture est un autre enjeu majeur des recherches de l'Institut. En matière de prise de décision, plusieurs équipes de l'ICM sont

à l'origine de découvertes importantes comme l'impact d'un entraînement physique trop intense sur le contrôle cognitif, favorisant les décisions impulsives, ou l'identification de régions clés du cerveau dans les variations d'humeur (équipe Pessiglione/Bouret/Daunizeau) ou encore les choix alimentaires (équipe Fossati/Schmidt).

### Les neurosciences cliniques et translationnelles

L'objectif est la mise au point de marqueurs et de solutions thérapeutiques pour les maladies neurologiques et psychiatriques : depuis leur identification sur des modèles simples au sein des laboratoires jusqu'aux essais thérapeutiques chez les patients au sein du Centre d'in-

vestigation clinique. Les avancées de ce domaine sont associées aux échanges permanents avec les autres domaines de l'ICM. Une étude conduite par Stéphane Epelbaum, Sinead Gaubert et Federico Raimondo a mis en évidence, pour la première fois au monde, des modifications électriques cérébrales chez des sujets à la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer, avant l'apparition des symptômes, ouvrant la voie au développement d'un outil de diagnostic précoce.

## La neuroinformatique pour la médecine de demain

Depuis quelques années, la recherche scientifique et médicale fait face aux défis des données. Les progrès technologiques des sciences fondamentales, les études cliniques de grande ampleur, sont aujourd'hui à l'origine de données toujours plus nom-

breuses, toujours plus complexes. Grâce à son centre de neuroinformatique, l'ICM développe des méthodes d'analyse et des outils mathématiques innovants pour mieux caractériser les pathologies du système nerveux comme la maladie d'Alzheimer, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson ou encore la sclérose en plaques.

Professeur Gérard Saillant

et de la Moelle épinière

### Trois questions au Professeur Gérard Saillant, président de l'ICM

### Quels sont les enjeux de la recherche en neuroscience?

Les troubles neurologiques affectent près d'un milliard de personnes dans le monde. Avec le vieillissement de la population, ce chiffre va encore augmenter. Le retentissement social pour les patients et leurs familles est considérable en raison des handicaps moteurs, intellectuels et psychiques qui en résultent. De ce fait, les conséquences économiques et sociales pour la collectivité sont également très significatives. D'importantes avancées ont été faites dans le domaine de la neurologie, mais il reste encore beaucoup à explorer dans le champ complexe du système nerveux pour parvenir à une médecine non pas palliative mais curative, voire préventive.

### Quels sont les défis à relever pour la recherche?

Le premier défi est celui de la connaissance du système nerveux normal et pathologique. Le cerveau et la moelle épinière représentent un système d'une extrême complexité, il est donc primordial de développer une recherche fondamentale d'excellence pour comprendre le développement, le vieillissement, le fonctionnement et la plasticité du système nerveux et identifier les mécanismes à l'origine de nos comportements.

Le second défi est celui de la compréhension en profondeur des maladies du système nerveux pour proposer de nouvelles stratégies pour un diagnostic précoce, développer une médecine de précision avec des thérapies innovantes et ralentir la progression des maladies. Les récents progrès obtenus dans les disciplines neuroscientifiques permettent enfin d'entrevoir les thérapies de demain.

### Quels sont les espoirs pour les années à venir?

L'étape à franchir est de passer de la découverte à la réalisation des moyens thérapeutiques efficaces pour prévenir et réparer les maladies du système nerveux. La médecine de demain sera prédictive, préventive, participative et personnalisée. Aujourd'hui, quand les personnes arrivent à l'hôpital et sont diagnostiquées, il est déjà très tard et les outils à disposition pour les aider sont limités. Dans le futur, le médicament sera peut-être une solution, mais des outils de prévention comme la nutrition, l'activité physique, la stimulation cognitive, pourraient prendre plus d'importance. La médecine de demain sera adaptée aux spécificités de chaque patient, qui sera également acteur de ses traitements.

# La fatigue et le cancer:

Plus de 3 millions de personnes vivent avec, ou après, un cancer en France. L'étude Vican 5 en 2010, soit cinq ans après. Elle a été demandée par l'INCa et a été menée avec le concours 63 % souffrent de séquelles physiques ou psychiques dues aux traitements du cancer ou

# Cette fatigue est-elle une fatalité ou peut-on la prévenir et la traiter?

### Comment définir la fatigue dans le cancer?

Le National Comprehensive Cancer Network définit cette fatigue spécifique comme une "perception pénible, subjective et persistante parfois extrême, de dimension physique, émotionnelle et/ou cognitive, liée au cancer ou à son traitement, non proportionnelle à l'activité récente et qui perturbe le fonctionnement habituel". Il faut ajouter qu'une fatigue inhabituelle ne se récupère pas après une nuit de sommeil.

On appelle aussi "asthénie" cette fatigue : elle peut être physique et/ou psychique.

### La fatigue dans le cancer: pourquoi?

Le cancer en lui-même peut fatiguer car il coexiste souvent avec une inflammation génératrice de fatigue. Les traitements bien évidemment — chimiothérapies, hormonothérapie, chirurgies complexes — sont autant de facteurs pouvant aggraver la fatigue. Mais cette fatigue est surtout importante pendant et juste après les traitements. À cinq ans, il n'y a pas de différence significative en fonction des traitements.

Une anémie, un syndrome inflammatoire, de la fièvre peuvent fatiguer, aussi toute fatigue inhabituelle, même en cas de cancer, doit être explorée.

La douleur est une grande cause de fatigue car souffrir va utiliser de l'énergie ; les traitements de la douleur comme les dérivés de morphine vont induire une somnolence et une perte d'énergie.

La perte de poids liée à la fonte musculaire, à des problèmes de dénutrition, va entraîner une fatigue musculaire. Tous les problèmes psychologiques, dépression, angoisse vont encore la majorer.

### La fatigue dans le cancer: des personnes plus à risque

Certaines personnes sont plus exposées : les femmes, les personnes les plus jeunes (moins de 50 ans dans l'étude) car la fatigue va les gêner plus dans leurs activités de travail ou de loisirs, les personnes qui ne sont pas en couple. Les personnes vivant dans un milieu socio-économique défavorisé sont plus impactées par la fatigue. Celles qui n'ont pas repris le travail et sont en arrêt ou en invalidité sont également touchées, ce qui est assez logique puisque cela peut être la cause même de la non-reprise du travail.

La localisation du cancer peut aussi avoir un rôle aggravant, par exemple le cancer du poumon est plus asthéniant.



### Comment mesurer sa fatigue?

Il est très important de communiquer avec le professionnel de santé sur des informations objectives ; il existe de nombreuses échelles de fatigue.

La plus simple est l'échelle visuelle analogique (EVA) cotée de 0 à 10. 10 correspond à une fatigue extrême, 0 à aucune fatigue, et on peut ainsi se situer et surtout suivre sa fatigue.

Il est fondamental de le faire au début du traitement et à la fin, puis tous les mois pour vérifier que la fatigue s'améliore puisque c'est normalement le cas en s'éloignant des traitements.

### Pourquoi la prendre en charge?

Parce que la fatigue, si elle devient chronique, va avoir des conséquences néfastes sur le corps (sédentarité, enraidissement, douleurs d'immobilisation), sur le psychisme (dépression, découragement, dévalorisation), sur le travail (difficultés à la reprise de l'emploi, invalidité), sur l'entourage (éloignement des proches, solitude). Cette prise en charge doit être la plus précoce possible, voire anticipée.

# Quelles informations donner aux patients et à leurs proches, et quelles solutions ?

### En prévention:

• Garder une activité physique régulière pour éviter de perdre du muscle.

L'idéal est de commencer une activité physique adaptée dès le début du traitement, si possible activité dite aérobie (vélo d'appartement, tapis de course, marche, aquagym, gymnastique douce...).

L'intensité doit être modérée à soutenue pour atteindre 55 à 75 % de la fréquence cardiaque maximale (calculée par 220-âge; par exemple une personne de 60 ans peut monter

# non, ce n'est pas une fatalité!

est une étude faite en 2015, chez 4 174 patients diagnostiqués comme ayant un cancer de la CNAM et la Caisse centrale de la mutualité agricole. Les chiffres sont alarmants : au cancer lui-même. Un patient sur deux se plaint d'une fatigue significative.

lors de l'exercice sa fréquence cardiaque jusqu'à 120 battements/minute).

- Éviter la dénutrition en surveillant son poids une fois par semaine; une perte de plus de 5 % du poids en un mois est considérée comme un signe de dénutrition et doit conduire à un bilan médical et une consultation spécialisée en nutrition.
- Traiter la douleur dès qu'elle apparaît.
- Prendre en charge les troubles psychologiques ou les troubles du sommeil.

#### En traitement:

Aucun traitement conventionnel n'a montré son efficacité ; inutile donc de prescrire de la cortisone dans cette indication. Seule l'activité physique a montré son efficacité dans la fatigue des patients touchés par le cancer.

Retrouver ou augmenter une activité physique régulière : il suffit de marcher régulièrement, même 15 minutes par jour, ou de faire du bricolage ou de faire quelques exercices d'assouplissement ; c'est la régularité qui compte.

Les thérapeutiques complémentaires représentent une solution non dangereuse et, même si peu d'études ont démontré leur efficacité, le bénéfice-risque reste favorable.

En homéopathie, des doses en échelle de PHOSPHORI-CUM ACIDUM sont conseillées en cas de fatigue psychique ou physique : une dose en 5 CH, le lendemain une dose en 9 CH, le surlendemain une dose en 15 CH, le 4<sup>e</sup> jour une dose en 30 CH. Renouveler ce protocole après chaque cure de chimiothérapie ou en fin de traitement puis tous les mois si fatigue.

L'acupuncture est utilisée fréquemment et a montré son intérêt dans la prise en charge de la douleur, de la fatigue, des nausées.

Les pratiques psycho-corporelles sont intéressantes. Pour la gestion du stress, l'amélioration des troubles psychologiques : le yoga, la méditation (à éviter en cas de dépression profonde), le Qi Gong, la réflexologie, la sophrologie, l'art-thérapie...

Aucun complément alimentaire n'a fait la preuve de son efficacité; cependant, des compléments alimentaires contenant du ginseng ou du guarana sont commercialisés pour cette indication. Mais toujours demander l'avis du pharmacien ou du médecin car des interactions médicamenteuses sont possibles soit avec les traitements du cancer, soit avec d'autres médicaments (antidiabétiques, anticoagulants).

## Quels professionnels consulter pour ce problème ?

L'oncologue doit être averti pour faire un bilan de cet état de fatigue et faire un programme de soins adapté.

L'activité physique gagne à être gérée par un professionnel formé : éducateur en activité sportive adaptée (APA), masseur kinésithérapeute ; des organismes proposent des séances d'activité physique adaptée pour le cancer : citons la CAMI, la Ligue contre le cancer, les Centres ressource, les maisons Rose, SIEL...

Les nutritionnistes ou diététiciens peuvent intervenir en cas de troubles du comportement alimentaire avec dénutrition et amaigrissement.

Les psychologues sont des acteurs clefs : la fatigue doit faire recourir à ces professionnels.

Il peut exister des troubles psychologiques qui créent la fatigue (angoisse, dépression), mais d'être fatigué va entraîner des troubles psychologiques (dévalorisation, tristesse, sentiment de solitude...) et un soutien psychologique est souvent nécessaire.

Les médecins homéopathes et acupuncteurs vont apporter une aide tant sur l'approche du symptôme que sur le mieuxêtre global de la personne.

Les thérapeutes de pratiques psychocorporelles (yoga, réflexologie, art-thérapie, méditation, qi gong, etc.) s'occuperont du mieux-être global et de la mobilisation douce ; nous conseillons vivement de vérifier qu'ils aient l'habitude de prendre en charge les patients atteints de cancer et nous recommandons de les chercher dans les dispositifs hospitaliers de soins de support lorsqu'il y en a (DISSPO : Département Interdisciplinaire des Soins de Support pour le Patient en Oncologie), les associations comme la Ligue contre le cancer et les Centres Ressource ou les associations de patients qui ont un réseau de thérapeutes compétents.

Oui, la fatigue est un symptôme majeur physique et psychique qui persiste longtemps après le diagnostic de cancer ; elle altère la qualité de vie et a des conséquences sociales.

Non, la fatigue n'est pas une fatalité ; elle peut être prévenue et traitée. Qu'on se le dise!

Dr Christelle Besnard-Charvet

FONDATION
HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON





Je fais un don de :

Pour

+ de confort

+ de recherche

+ d'accompagnement

dans vos hôpitaux



# Donnez à la Fondation HCL

| Oui, je soutiens les actions de la Fondation HCL | □ Mme             | □ Mlle | ⊔ M. | ☐ M. et Mme |  |
|--|-------------------|--------|------|-------------|--|
| dans les hôpitaux pour apporter                  | NOM               |        |      |             |  |
| + de confort pour les patients et leurs proches  | Prénom<br>Adresse |        |      |             |  |
| + de recherche et d'innovation                   | 7 (a) C33C        |        |      |             |  |
| + de solutions d'accompagnement                  | E-mail            |        |      |             |  |

Téléphone(s)

BULLETIN À RETOURNER accompagné de votre chèque (à l'ordre de Fondation HCL) à : Fondation Hospices Civils de Lyon – BP 2251 – 3, quai des Célestins 69229 Lyon Cedex 02 Dons en ligne sur notre site web sécurisé



**AVANTAGES FISCAUX**: la FONDATION HCL est reconnue d'utilité publique. Vos dons ouvrent droit à une réduction d'impôt : 66 % du montant du don pour l'impôt sur le revenu, 75 % pour l'impôt sur la fortune immobilière, 60 % pour l'impôt sur les sociétés. Nous vous adresserons un reçu fiscal.

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'envoi de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatique et libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données personnelles vous concernant, en vous adressant à la Fondation HCL.



Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons, legs et contrats d'assurance-vie sans droits.