MEP off 27 sp 2/12/04 13:45 Page 3

Trimestriel n° 27
Septembre / Octobre 2004

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

Revue diffusée nominativement à 10 000 exemplaires

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

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

RÉDACTEUR EN CHEF :
PROFESSEUR GILLES AULAGNER
DOSSIER SCIENTIFIQUE :
PROFESSEUR THOMAS TURSZ
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
STEPHAN J.P. LELLOUCH
officielsante@wanadoo.fr
RÉALISATION : NETCOM MEDICAL
COORDINATION EDITORIALE :
P.E.C (PRESSE EDITION COMMUNICATION)
14, BD DU COMMANDEUR – 13009 MARSEILLE
TÉL : 04 96 20 06 06 – FAX : 04 96 20 06 09

Chassons le gaspi !

Dans une période où chaque cent d'euro compte, chacun doit faire un effort. Les praticiens hospitaliers souscrivent à cet objectif et s'engagent dans le processus avec conviction.
Ainsi, Philippe DOUSTE-BLAZY vient-il de leur demander 850 millions d'euros d'économies sur les produits de santé: nous en avons déjà trouvé une dizaine, en supprimant immédiatement la Mission Nationale d'Expertise et d'Audit Hospitalier (MeaH), l'un des piliers d'Hôpital 2007, dont l'efficience et les résultats sont pour le moins discutables dans le contexte actuel.
L'absence d'indépendance des études conduites et le côté caricatural des résultats publiés, sur le temps d'accueil aux urgences, sur l'organisation des services de radiothérapie et d'imagerie, sur le temps de travail des médecins et l'appui à l'organisation du temps médical (!), sur l'organisation du circuit du médicament, sur les achats hospitaliers, etc… n'ont d'égal que le nombre de sociétés de consulting (12), mobilisées pour radiographier l'hôpital et le montant extravagant de leurs honoraires. Enfin, l'étude sur la gouvernance pourrait amener les praticiens les plus attachés à une réforme de l'hôpital public à revenir au statu quo ante!

Monsieur le Ministre, de grâce, renforçez nos moyens hospitaliers de 2005 et rendez crédible « Hôpital 2007 », par les économies faites sur la MeaH !

Officiel Santé

Officiel Santé
Actualités hospitalières

SOMMAIRE

5 **Editorial** — L'argent : le nerf de la guerre !

7 **Actualités Pharmaceutiques**

11 Démographie médicale : *les perspectives du rapport Berland avec les chiffres clefs par spécialités*

16 Chirurgie Hôpital France : pétition

18 CCAM tarifante, la dernière ligne droite ? *par le Dr A. Ricci, membre du conseil national de la chirurgie*

23 Dispensation des médicaments à l'hôpital *par le Pr G. Aulagner, président du SNPHPU*

28 PMSI et T2A : inadaptés pour les personnes âgées *par le Dr JM Vetel, président du SNCG*

30 Temps de travail : les nouvelles propositions de la commission européenne

Dossier scientifique

33 **Editorial** l'aube du XXIe siècle **du Pr T. Tursz** *directeur général de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif* d'une recherche indépendante *président de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* France en 2004

Oncologie

33 Le cancer en France à *par le Pr Thomas Tursz, président de la Fnclcc*

34 Le patient au centre et innovante : des actions exemplaires et conformes au Plan Cancer *par le BECT de la Fnclcc*

37 Le cancer du sein en *par le Dr Marc Espié, Saint Louis - APHP*

44 Les thérapeutiques ciblées : les molécules inhibitrices du signal de prolifération… *par le Pr R. Bugat, Claudius Regaud, Toulouse*

47 Dix ans de SOR… *par le Dr B. Ferver*

47 Applications des nou-

Photo de couverture :
Courtesy Centre d'Imagerie Médicale Numérisée (CIMN) - 01 42 99 55 55

MEP off 27 sp 2/12/04 13:45 Page 5

L'ARGENT : *le nerf de la guerre !*

Alors que se termine la discussion du projet de loi de financement de la sécurité sociale, on sait que le budget des hôpitaux va continuer d'évoluer en dessous de ses coûts réels.
Cela fait maintenant de nombreuses années que cette situation se renouvelle puisque la dotation fixée au plan national est chaque année un peu inférieure à l'évolution réelle des dépenses.

Cela dit, chacun sait que les nuances doivent être apportées à ce constat. D'une part, les organisations évoluent et peuvent être améliorées ; d'autre part, les charges ne sont pas uniformes sur tout le territoire. Enfin, les éléments qui fondent la qualité du système ne repose pas tous sur sa dimension financière. Pour autant, un manque de financement a un corollaire immédiat dans les hôpitaux : moins de personnel.

Quant à la tarification à l'activité, elle se met en place avec deux échelles de tarifs différentes pour le secteur public et le secteur privé. Certains feignent de s'en émouvoir. Certains médias stigmatisent cet hôpital qui coûte 2 fois plus cher que la clinique. Contentons nous de rappeler qu'au-delà des exigences des missions de service public, les honoraires et les dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans le tarif du secteur privé.

Par ailleurs afin de préserver les missions de service public le ministre s'est engagé à une limite supérieure de financement par la T2Aqui serait de 50 % du budget des hôpitaux Mais ici comme ailleurs, fleurissent engagements et promesses ministérielles que nous avons trop souvent l'habitude de voir remises en cause.

Le financement des hôpitaux est soumis à une maîtrise comptable qui rend chaque jour plus difficile le fonctionnement du service public hospitalier. Nous sommes favorables aux réorganisations des hôpitaux lorsqu'elles visent à rétablir une bonne accessibilité et à offrir à tous qualité et compétence mais il n'est pas acceptable que ces insuffisances budgétaires imposées aux hôpitaux publics conduisent, après agonie, à des restructurations qui ne font que tirer un trait à la soustraction budgétaire.

Pr Gilles Aulagner
et Dr François Aubart

MEP off 27 sp 2/12/04 13:45 Page 6

LES PARTENAIRES D'OFFIC IEL SANT

Délégués Régionaux de la CMH

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

Coordination médicale hospitaliere

Président : Dr F. Aubart
CHI Simone Veil (Eaubonne Montmorency)
Tél : 01 34 06 61 21 - Fax : 01 34 06 61 29
e-mail : François.Aubart@wanadoo.fr

Secrétaires :
Dr F. Thuillier : Centre hospitalier de Meaux
6/8, rue St Fiacre, 77100 Meaux
Tél : 01 64 35 38 13 - Fax : 01 64 35 37 06
e-mail : f-thuiller@ch-meaux.fr
Dr JP Garnier - Paris

Délégué général :
Dr N. Skurnik - Neuilly sur Marne
e-mail : nskurnik@yahoo.fr

Trésorière :
Dr P. Suter - CHG d'Argenteuil
Tél : 01 34 23 27 21

Fédération nationale des syndicats de pharmaciens biologistes des hôpitaux FNSPBH
Président : Pr J.-G. Gobert
Tél : 01 42 16 26 52 - Fax : 01 42 16 26 54
e-mail : jean-gerard.gobert@psl.ap-hop-paris.fr

Syndicat des pneumologues hospitaliers SPH
Président : Dr P. Laurent
Tél : 05 59 92 47 23 - Fax : 05 59 92 48 50
e-mail : philippe.laurent@ch-pau.fr

Syndicat de la médecine hospitalière SMH
Président : Dr J.-L. Bourdain
Tél : 01 34 97 40 68 - Fax : 01 34 97 42 91
j-l.bourdain@ch-mantes-la-jolie.rss.fr

Syndicat national des praticiens attachés SYNPA
Président : Dr M. Marchand
Tél : 01 40 03 24 71
e-mail : martine.marchand@rdb.ap-hop-paris.fr

Syndicat national des médecins des hôpitaux et des établissements de soins à but non lucratif SYMHOSPRIV
Président : Dr M. Angebault
Tél : 01 49 08 20 20

Syndicat national de gérontologie clinique SNGC
Président : Dr J.-M. Vetel
Tél - Fax : 02 43 87 02 88
jmvetel@ch-lemans.fr

MEP off 27 sp 2/12/04 13:45 Page 7

CIEL SANTE

Syndicat national des pharmaciens praticiens hospitaliers et praticiens hospitaliers universitaires SNPHPU
Président : Pr G. Aulagner
Tél : 04 72 35 72 45
e-mail : gilles.aulagner@chu-lyon.fr

Collégiale des médecins légistes hospitaliers et hospitalo universitaires CMLHHU
Président : Dr M. Debout
Tél : 04 77 12 05 23
e-mail : patrick.chariot@htd.ap-hop-paris.fr

Syndicat des chirurgiens hospitaliers SCH
Président : Dr T. Dufour
Tél : 02 38 51 47 24 - Fax : 02 38 51 41 41
e-mail : thierry.dufour@chr-orleans.fr

Syndicat national des chirurgiens anciens CU et CES SNCACC
Président : Dr J.F. Dilhas
Tél : 01 64 92 92 92
sncacc@aol.com

Syndicat des psychiatres de secteurs SPS
Président : Dr N. Skurnik
Tél : 01 49 44 40 40 - Fax : 01 40 30 40 61
nskurnik@yahoo.fr

Syndicat des urgences hospitalières SUH
Président : Dr D. Sebbe
Tél : 02 97 28 40 86
e-mail : domlouam@aol.com

Syndicat national des médecins réanimateurs des hôpitaux publics SNMRHP
Président : Pr P.-E. Bollaert
Tél : 03 83 85 14 94
e-mail : pe.bollaert@chu-nancy.fr

Syndicat national des biologistes des hôpitaux privés SNBHP
Président : Dr H.-R. Caillet
Tél : 01 48 71 06 74 - Fax : 01 48 71 27 29

Association des Médecins Urgentistes Hospitaliers de France AMUHF
Président : Dr P. Pelloux
Tél : 01 49 28 30 70
e-mail : patrick.pelloux@sat.ap-hop-paris.fr

Membre Associé : **Dr J.C. Ducreux**
Tél : 04 77 44 31 07 - Fax 04 77 44 31 15
Président d'Honneur du
Syndicat national des médecins anesthésistes-réanimateurs des hôpitaux CH/CHG SNMARHNU

Actualités Pharmaceutiques

☞ En France, on estime à 500 000, le nombre de personnes porteuses du virus de l'hépatite C. L'association Pegasys (peginterféron alfa-2a)-Copegus (ribavirine) développée par Roche est le premier traitement permettant la prise en charge des patients en fonction du génotype viral en accord avec les recommandations de la dernière Conférence de Consensus sur l'hépatite chronique C. Ce sont les résultats de l'étude Roche qui sont à l'origine de la conférence de consensus.
La recherche clinique Roche continue ses efforts pour améliorer la prise en charge d'autres patients. Les résultats de l'étude APRICOT, publiés cet été dans le NEJM (New England Journal of Medicine) ont montré que cette association permettait d'obtenir le taux de réponse virologique prolongée le plus élevé jamais rapporté dans une étude chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

En septembre dernier, le même magazine scientifique publiait les résultats d'un important essai international chez 537 malades atteints d'hépatite chronique B AgHBe négatif traités par Pegasys. Les auteurs concluent que le peginterféron alfa-2a « représente un progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants » en démontrant la possibilité d'obtenir une perte de l'AgHBs ou une séroconversion chez ces malades, et préconisent son utilisation en première ligne.

☞ Europa Donna Forum France (EDFF) est la branche française d'Europa Donna coalition européenne née en 1993 à Milan et qui regroupe actuellement 34 pays.
Le Forum France a été créé en 1998 avec le soutien de la Ligue contre le Cancer qui nous héberge. Depuis, nous avons grandi en particulier grâce à nos 7 délégations régionales: Avignon, Aquitaine, Lyon, Marseille, Orléans, Paris, Tours, deux autres sont en projet. Nos adhérentes sont au nombre de 1600. Nous avons obtenu le patronage du Ministère de la Santé, celui de la Sté fr. de Sénologie et de pathologie mammaire, de la Sté fr. de psycho-oncologie. Nous nous voulons un interprète des besoins des patientes auprès des administrations, des structures de soins. Nous avons été consultées par les diverses Commissions du cancer, participons aux congrès et réunions sur le cancer du sein.
Nous pensons que les femmes malades ou non doivent jouer un rôle actif dans la sensibilisation du public et des institutions sur le cancer du sein, plusieurs d'entre nous siègent dans les structures régionales de dépistage.
Notre vocation est une action militante pour promouvoir l'information des femmes, réclamer un dépistage de qualité, l'égalité des soins sur tout le territoire, l'accès aux thérapeutiques innovantes et coûteuses, la formation psychologique des soignants, un soutien psychosocial pendant et après la maladie. Enfin nous réclamons l'égalité des soins pour toutes dans des structures et selon des thérapeutiques évaluées.
Nous centrons notre activité sur l'information:

- via notre ligne téléphonique: **01 44 30 07 66**, ouverte de 8 à 20 heures

MEP off 27 sp 2/12/04 13:45 Page 8

Nicole Zernik présidente d'Europa Donna

- du lundi au samedi
- notre site Internet : www.europadonna.fr ;
- notre bulletin.

Nous nous voulons aussi un lien et un soutien, nos adhérentes sont impliquées dans notre activité mais c'est surtout les réunions d'information, notre spécificité, qui nous permettent d'apporter, au-delà du savoir médical, psychologique ou autre, échangé avec les professionnels, l'amitié et le soutien du groupe. Les processus d'identification, moins efficaces s'ils sont excessifs, sont médiatisés par l'information, les patientes se l'approprient mais peuvent aussi la relativiser et prendre de la distance. La valeur thérapeutique de ces interventions nous apparaît de plus en plus. Nous devons enfin réfléchir sur l'éthique de notre rôle : quelle information donner ? Comment se situer entre soignants, soignés et bien-portants ? La nouvelle loi sur les droits des malades de mars 2003 nous donne une place importante mais encore mal définie ; notre prochain objectif sera de préciser notre rôle et nous situer dans cette perspective nouvelle. L'information par les associations pose un réel problème éthique, notre fiabilité est dépendante de celle de l'information donnée. Tout ce travail n'est possible que grâce au soutien efficace et permanent de notre conseil d'administration et de notre conseil scientifique, l'amitié et l'esprit Europa Donna Forum France.

Actualités et événements à venir :

- Une **brochure** « *Ce que toute femme doit savoir sur le dépistage* » est disponible sur simple appel téléphonique.
- Les dates des différentes réunions d'information sont disponibles sur simple appel téléphonique au 01 44 30 07 66.

☞ ***Air Liquide Santé inaugure son premier centre de stérilisation des instruments chirurgicaux en France***

Air Liquide *Santé* inaugure le 21 octobre 2004, son premier centre de services de stérilisation externalisée à Bonneuil-sur-Marne (94). Cette unité, qui dispose d'une capacité de stérilisation nécessaire pour traiter les besoins de la région parisienne, sera exploitée par sa filiale **Omasa** et fonctionnera 24 heures sur 24.

Aux termes d'un accord signé le mois dernier avec la Générale de Santé, cette unité assurera la stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables (DMR) de plusieurs établissements de ce Groupe.

Par ailleurs, l'hôpital Saint-Joseph à Marseille (le plus important établissement français privé à but non lucratif), a signé en septembre dernier avec Omasa, un contrat d'exploitation de son unité de stérilisation pour une durée de 5 ans. Cet établissement multidisciplinaire de 736 lits nécessitera la mise en place d'une nouvelle équipe intervenant directement sur le site à partir du 1er février 2005.

Avec ce dernier contrat, Air Liquide *Santé*, à travers sa filiale Omasa, conforte sa position de leader européen des services de stérilisation externalisée pour les hôpitaux et cliniques. En Italie, en Espagne et en France, Omasa exploite aujourd'hui 20 unités de stérilisation et totalise 200 personnes sur site hospitalier. Récemment, de nouveaux contrats ont été signés,

à Rome avec la polyclinique Agostino Gemelli, à Madrid avec l'hôpital de la Croix Rouge, mais aussi avec l'hôpital General Universitario de la région de Murcie, ainsi qu'à l'hôpital Del Oriente de Asturias.

Jean-Marc de Royere, Président Directeur Général d'Air Liquide Santé International et Membre du Comité Exécutif du groupe Air Liquide rappelle : **« La stérilisation des instruments chirurgicaux est un enjeu clef de la lutte contre les infections nosocomiales. L'hygiène hospitalière est une priorité dans le développement d'Air Liquide *Santé*. Nous offrons ainsi aux hôpitaux et aux cliniques des produits et des services, fruits d'une politique de recherche et d'innovation, qui permettent une hygiène optimale, pour la sécurité des patients et des professionnels de santé. »**

☞ « Nouvelle stratégie de détection des mutations somatiques »

Les techniques de génétique moléculaire ont connu un essor considérable ces dernières années, permettant une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires des cancers. On retiendra qu'un des problèmes essentiels réside dans la capacité de détection limitée des mutations somatiques, avec les technologies existantes, au sein d'un tissu tumoral contaminé par de l'ADN normal et hétérogène. Ces mutations pouvant survenir lors de l'évolution d'un cancer ou lors du développement d'une pharmacorésistance.

S.L. Lilleberg et all ont développé une stratégie de criblage originale de ces mutations basée sur la technologie du WAVE® HS Système de Transgenomic. Cette nouvelle technique analytique extrêmement sensible de chromatographie liquide à haute pression en condition dénaturante (DHPLC) utilise une détection en fluorescence post-séparative. Cette technologie de criblage permet la détection de mutations qui représentent < 0.1 % de l'ADN total analysé.

Cette stratégie facilite ainsi l'approche de criblage à la détection et à la capture des mutations somatiques connues et/ou inconnues présentes en faible abondance dans les échantillons hétérogènes de tissus tumoraux.

« High Sensitivity Scanning of Colorectal Tumors and Matched Plasma DNA for Mutations in APC, TP53, K-RAS, and BRAF Genes with a Novel DHPLC Fluorescence Detection Platform" S.L. Lilleberg et all Ann. N.Y. Acad. Sci. 1022: 250-256 (2004)

Site Web : http://www.transgenomic.com.

Contact : Stéphane JAFFREZIC

TRANSGENOMIC LTD

email : sjaffrezic@transgenomic.com

http://www.transgenomic.com

☞ Les Laboratoires Paul Hartmann lancent PermaFoam, pansements hydrocellulaires particulièrement indiqués pour les plaies chroniques telles que les ulcères veineux et artériels ou mixtes, les escarres, les plaies du pied diabétique.

Son utilisation s'effectuera pour le soin des plaies exsudatives à fortement exsudatives

C'est un pansement en mousse recouvert d'un film de polyuréthane semi-perméable, résistant à l'eau

MEP off 27 sp 2/12/04 13:45 Page 9

PermaFoam comfort, quant à lui, est un pansement en mousse auto-adhésif, recouvert d'un film de polyuréthane semi-perméable. Le pourtour adhésif est recouvert d'une masse adhésive polyacrylate.

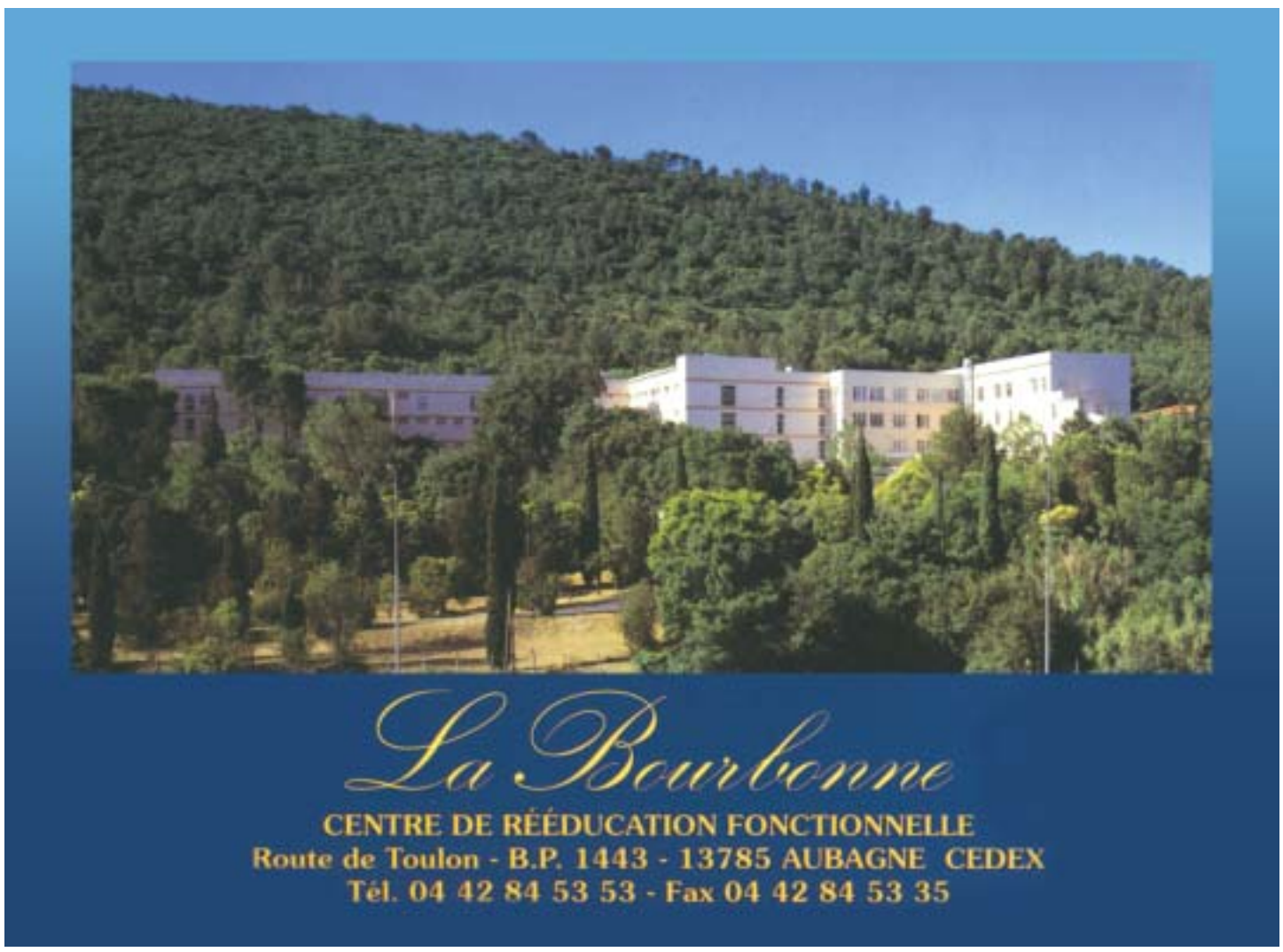
☞ ALEC coaching accompagne les professeurs médecins chefs de service dans le perfectionnement de leurs pratiques managériales.
Aujourd'hui, dans le cadre des réformes du secteur de la santé, les médecins professeurs chefs de service ont encore plus de mal à sensibiliser leurs collaborateurs sur les missions de l'hôpital public. Des tensions se créent et se propagent jusqu'au personnel soignant.
Développer et renforcer ses compétences de leadership (élaborer une vision claire du service, la communiquer, fédérer et animer ses collaborateurs autour de cette vision) devient une nécessité pour les médecins chefs de service.
Le coaching, contrairement à la formation de type classique, représente un atout indéniable :

- il est souple en terme d'emploi du temps,
- il s'adapte aux préoccupations du manager,
- il permet d'utiliser les situations réelles pour les traiter et développer en même temps les compétences managériales.

Joceline HAMON, directrice du cabinet ALEC Coaching, a réalisé plusieurs accompagnements de professeurs chefs de service dans le milieu hospitalier public et privé.
Contact : Joceline HAMON, 06 84 20 52 07
Courriel : j.hamon@alec-coaching.com

INFORMATIQUE :

☞ Le projecteur X2 d'InFocus est un projecteur numérique bivalent. Outils professionnels haut de gamme et options photo de loisir passionnantes ne font plus qu'un, grâce à ce projecteur d'une qualité exceptionnelle. Au travail et ailleurs…
Avec le X2 d'InFocus, vous pouvez profiter d'images nettes, aux couleurs riches. La technologie de traitement numérique la plus récente (DLP™) de Texas Instruments® offre un rapport de contraste étonnant de 2000 :1 et une fonction de désentrelacement automatique permettant d'obtenir des images fines et d'un grand réalisme, qui capteront immédiatement l'attention du public.



MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 10

Le X2 offre une clarté supérieure, au bureau comme partout ailleurs. Un zoom puissant inonde votre écran ou votre mur de 1 600 lumens. Une lampe longue durée garantit le nombre d'heures voulu pour vous permettre de profiter de 3000 heures de plaisir, au travail comme à la maison.
Le X2 est synonyme de connexion garantie, où que vous soyez. Connectez votre ordinateur
portable, assistant numérique, lecteur de DVD, système de réception satellite ou câblé, appareil photo numérique ou console de jeux. Et, si vous vous sentez prêt à tirer parti du sans fil, InFocus LiteShow® vous simplifie la tâche.
L'un des meilleur rapport qualité / Prix du Marché.
pour les contacter :
n° Tel. : 0800 905993

☞ Pinnacle Systems complète sa gamme de logiciels de montage vidéo grand public avec la version Pinnacle Studio Plus v9. Cette nouvelle déclinaison du logiciel Pinnacle Studio Version 9 est spécialement adaptée aux vidéastes exigeant un haut niveau de technicité mais désireux de préserver une grande simplicité d'utilisation. Pinnacle Studio Plus v9 conserve donc l'interface graphique conviviale et intuitive de son aînée tout en proposant désormais des fonctions professionnelles telles que l'insertion d'une seconde piste vidéo sur le banc de montage, l'incrustation d'image dans l'image « Picture in Picture « pour insérer une séquence vidéo dans une autre, l'incrustation vidéo en chrominance « Chroma Key » (appelé communément « Effet du présentateur Météo ») et la création de diaporamas avancés et animés avec possibilité de faire pivoter ses images, de zoomer et de se déplacer dans ses photos ou encore d'ajouter des titres, des transitions ou des effets spéciaux.
Des options sont également proposées pour graver ses films en MPEG4, pour enregistrer de longues productions (jusqu'à 2 heures de vidéo MPEG2 haute qualité) sur DVD double couche et pour mastériser sa production en vrai son Dolby Digital.

Un produit que je vous recommande pour vos montage et présentation (essais cliniques…).

Pinnacle Studio Plus v9 conserve toutes les fonctions standard de Pinnacle Studio version 9.

Pinnacle Studio Plus v9 est disponible au prix public conseillé de 99 € TTC.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 11

démographie médicale :

LES PERSPECTIVES DU RAPPORT BERLAND

Quelques jours après avoir remis au ministre le rapport annuel de l'Observatoire national de la démographie des professions de santé qu'il préside, le Pr Yvon Berland a répondu en exclusivité aux questions d'Officiel Santé

Officiel Santé - Quels sont les thèmes traités dans votre rapport, et comment avez-vous travaillé ?

Yvon Berland - Le premier point porte sur les effectifs et l'activité médicale : nous avons auditionné les représentants de 28 spécialités (les autres suivront l'année prochaine), tâché de mettre au clair les discordances de chiffrage (entre l'Ordre et le ministère) et étudié les répartitions géographiques. Le deuxième volet présente des simulations de la DRESS à échéance 2020/2025 avec des scénarios qui intègrent neuf hypothèses. La troisième partie porte plus spécialement sur les professions para-médicales : les infirmières, les manipulateurs d'électroradiologie médicale- et les sages-femmes.
Enfin, le dernier chapitre analyse l'offre de soins de premier recours (des médecins généralistes aux kinésithérapeutes, en passant par les pharmaciens, les dentistes et les infirmières) avec un diagnostic cantonal de la situation région par région.

OS - Quels sont les principaux constats ?

Y B - Ils sont multiples. Mais le principal est sans doute que les effectifs des médecins vont diminuer à partir de 2008, avec un delta conséquent entre les entrées et les sorties jusqu'en 2015. Il faudrait attendre 2025 pour retrouver un équilibre entre les entrées et les sorties, avec au passage un équilibre homme/femme qui serait atteint en 2020. Baisse des effectifs donc, et baisse de la densité médicale encore plus significative, puisqu'elle passerait de 330 à 280. Je précise que ces simulations sont basées sur un environnement stable ; en particulier, elles partent de l'hypothèse d'un numerus clausus à 7 000 en 2007 (ce qui correspond à ce qu'a déclaré le ministre de la santé) et d'un non afflux de médecins étrangers (sachant que nous comptons d'ailleurs étudier précisément cette question l'année prochaine).

OS - Quelles précisions qualitatives pouvez-vous apporter quant à la situation actuelle et son évolution prévisible ?

Y B - Ce constat d'ensemble recouvre des disparités importantes. Disparités territoriales, d'abord, sur lesquelles je n'insisterais pas ici car elles sont bien connues. Disparités entre les secteurs d'activité, ensuite. Mais, sur ce point, autant il est possible de faire un diagnostic précis de la situation dans le secteur libéral (augmentation des effectifs et augmentation de l'activité qui contredit l'idée selon laquelle les médecins libéraux se seraient convertis à l'hédonisme à la mode du « travailler moins pour plus profiter de la vie »), autant le diagnostic est plus difficile à l'hôpital : on sait que les effectifs médicaux hospitaliers ont augmenté, mais on manque d'indicateurs pour mesurer l'évolution de l'activité.
Un autre point concerne la médecine générale : sur les 100 000 généralistes officiellement recensés, seulement 61 000 médecins ont effectivement une activité de généraliste. Et les choses ne devraient pas s'arranger avec l'ouverture de nouveaux DES de gériatrie et d'urgences…
Par ailleurs, il apparaît que l'orientation des jeunes n'a pas été régulée, et cela se traduit par une diminution sensible de certaines disciplines. Pour des raisons assez obscures, on a filiarisé certaines disciplines et pas d'autres, ce qui a été très préjudiciable à certaines spécialités. Par exemple, sur les 400 inscrits au DES de chirurgie, la moitié sont en obstétrique… Sur ce point, faute de régulation en fonction d'une planification, nous avons des flux très disparates selon les disciplines, avec par exemple beaucoup d'inscrits en pédiatrie et en chirurgie gynécologique-obstétrique.
Sur un autre plan, nous avons relevé aussi le nombre croissant de tâches qui éloignent le médecin du patient ; les médecins passent de plus en plus de temps à s'informer, à communiquer, aux contrôles de qualité, etc., l'appréhension du temps de travail effectif a donc changé et cela participe du sentiment d'insuffisance de moyens. En tous cas, cette notion de temps effectif du travail doit être expliquée aux décideurs qui ne la comprennent pas spontanément.

***OS* - Selon les disciplines, quelles sont vos prospectives ?**

Y B - Globalement, avec un numerus clausus stable à 7 000 et la persistance des comportements actuels, points sur lesquels il faut insister, notre simulation indique, à horizon, une baisse des effectifs de - 11 % dans les disciplines médicales et de - 14 % dans les disciplines chirurgicales. A l'intérieur de ces disciplines, il y a de fortes disparités selon les spécialités. En forte baisse, on trouve l'ophtalmologie (- 43 %), la psychiatrie (- 36 %) et l'ORL (- 31 %), alors que la pédiatrie (+ 8 %) et la gynécologie (+ 2 %) seraient en progression. Nous n'avons pas de projection concernant les pharmaciens…

Suite page 13

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 12

les chiffres clefs par spécialités

Extrait des travaux de projections réalisés par la DREES pour l'Observatoire national de la démographie des professions de santé

*** Tome 2 du rapport de l'Observatoire édité par la Documentation française : « Les médecins : projections démographiques à l'horizon 2025, par région et par spécialité »**

« Les projections présentées ici supposent comme les précédentes les comportements des médecins et étudiants constants et identiques à ceux observés dans les années les plus récentes (redoublement, choix de spécialité, d'installation, cessation d'activité…[1]). Le scénario central ne modélise notamment pas les conséquences de l'examen sur la mobilité des médecins après leur diplôme (retour des généralistes dans leur région de deuxième cycle…). Les projections n'intègrent pas non plus l'effet de l'examen national classant sur les taux de redoublement en quatrième année du deuxième cycle des études médicales[2], ou les modifications des choix de spécialité au sein des disciplines « spécialités médicales » et « spécialités chirurgicales » que pourraient entraîner les modifications des maquettes de formation. Elles ne tiennent pas non plus compte de la possibilité offerte aux étudiants étrangers ayant fini leur deuxième cycle des études médicales de passer l'examen national classant en France[3], ni des médecins étrangers déjà diplômés venant s'installer en France[4]. Enfin, rappelons que les résultats des projections effectuées ne portent que sur des effectifs de médecins dans chaque spécialité, et non sur le type d'activité réalisée par ces derniers. En premier lieu, les projections supposent implicitement que le contour des spécialités ne sera pas modifié et que les médecins exerceront la spécialité pour laquelle ils ont été diplômés. On néglige ainsi les passerelles entre spécialités pouvant exister en cours de carrière ou encore le fait que l'activité exercée puisse ne pas coïncider avec celle pour laquelle le médecin est qualifié (notamment dans le cas des généralistes dont plus d'un

Tableau 1 – Nombres de places par discipline offertes à l'examen national classant (ENC) 2004 et effectifs de médecins actifs par spécialité en 1990, 2002 et 2025

discipline de l'examen national classant / *spécialité*	effectif 1990	effectif 2002	flux d'entrée en 3e cycle : postes ouverts en 2004 à l'ENC	flux d'entrée en 3e cycle : répartition des places à l'ENC (hors médecine générale)	médecins en activité : effectifs 2025	médecins en activité : évolution 2025/2002	médecins en activité : évolution 2025/1990
pédiatrie	5626	6620	196	9.1%	7182	8%	28%
anesthésie-réanimation	10461	10358	243	11.3%	9069	-12%	-13%
spécialités médicales (autres) et gyn. méd.	31946	40148	776	36.1%	34344	-14%	8%
rééducation et réadaptation fonctionnelle	*1753*	*1915*			*1351*	*-29%*	*-23%*
radiologie	*7186*	*8208*			*6042*	*-26%*	*-16%*
médecine interne	*2261*	*2462*			*1822*	*-26%*	*-19%*
autres spécialités médicales (y c. gyn. méd.)	*2687*	*4277*			*3200*	*-25%*	*19%*
dermatologie vénéréologie	*3290*	*4014*			*3131*	*-22%*	*-5%*
rhumatologie	*2401*	*2644*			*2105*	*-20%*	*-12%*
pathologie cardiovasculaire	*4803*	*5901*			*5319*	*-10%*	*11%*
Anatomie et cytologie pathologique	*1334*	*1628*			*1549*	*-5%*	*16%*
pneumologie	*2186*	*2653*			*2602*	*-2%*	*19%*
gastro-entérologie hépatologie	*2666*	*3322*			*3476*	*5%*	*30%*
neurologie	*1058*	*1729*			*2007*	*16%*	*90%*
endocrinologie et métabolismes	*320*	*1395*			*1740*	*25%*	*444%*
total spécialités médicales	***48033***	***57127***	***1215***	***56.6%***	***50595***	***-11%***	***5%***
gynécologie obstétrique	4727	5342	158	7.4%	5472	2%	16%
spécialités chirurgicales (autres)	16666	19186	380	17.7%	15677	-18%	-6%
ophtalmologie	*5227*	*5502*			*3121*	*-43%*	*-40%*
ORL	*2915*	*3015*			*2074*	*-31%*	*-29%*
*Chirurgie**	*8524*	*10669*			*10482*	*-2%*	*23%*
total spécialités chirurgicales	***21393***	***24528***	***538***	***25.1%***	***21149***	***-14%***	***-1%***
autres disciplines (hors médecine générale)	***14657***	***22989***	***394***	***18.4%***	***17104***	***-26%***	***17%***
psychiatrie	11897	13727	200	9.3%	8816	-36%	-26%
santé publique et médecine du travail	800	6153	136	6.3%	5208	-15%	551%
biologie médicale	1960	3109	58	2.7%	3079	-1%	57%
total disciplines hors médecine générale	***84083***	***104644***	***2147***	***100.0%***	***88847***	***-15%***	***6%***
médecine générale	93387	100541	1841	-	97119	-3%	4%
total	***177470***	***205185***	***3988***	***-***	***185966***	***-9%***	***5%***

***Sources** : ADELI redressé au 31/12/1990 et 31/12/2002, projections DREES. **Champ** : France entière*
*chirurgie : chirurgie générale, infantile, maxillo-faciale, orthopédique et traumatologique, plastique reconstructrice et esthétique, thoracique et cardiaque, urologique, vasculaire, viscérale, neurochirurgie, stomatologie.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 13

cinquième a déjà un mode d'exercice particulier). Par ailleurs, il n'a pas été tenté de projeter ici le volume moyen d'activité réalisé par chaque médecin, en raison des fortes incertitudes entourant ce type d'hypothèses[5].

La diminution des effectifs de spécialistes serait particulièrement forte pour les ophtalmologues (-43 %) et les psychiatres (-36%)

Dans les projections, le nombre total de postes de spécialistes (hors médecine générale) à l'examen national classant est réparti par discipline et par région en appliquant la répartition observée à l'examen national classant 2004 (tableau 1). Au sein de chacune des disciplines « spécialités médicales » et « spécialités chirurgicales », la répartition par spécialité fine s'appuie sur celles observées sur les promotions de médecins récemment diplômés dans ces disciplines (dans la région considérée).

Sur la base de ces hypothèses :

• La diminution la plus forte du nombre de médecins concernerait l'ophtalmologie, l'ORL et la psychiatrie (entre 30 et 40% de baisse entre 2002 et 2025), la baisse projetée faisant suite à une période de quasi-stagnation des effectifs (pour l'ophtalmologie et l'ORL) ou de croissance sensible (pour la psychiatrie) dans les années quatre-vingt-dix.

• En rééducation et réadaptation fonctionnelle, O.R.L., médecine interne, radiologie, et un ensemble de spécialités médicales regroupées ici parce que d'effectifs trop faibles (gynécologie médicale, génétique médicale, hématologie, médecine nucléaire, néphrologie, oncologie médicale, recherche médicale), le nombre de médecins se réduirait de 20 à 30% à l'horizon 2025.

• En dermatologie vénéréologie, médecine du travail et santé publique, rhumatologie, anesthésie-réanimation, et en pathologie cardiovasculaire, le nombre projeté de médecins baisserait un peu moins fortement que dans les spécialités précédentes, de l'ordre de 10 à 20%.

• En médecine générale, anatomie et cytologie pathologique, pneumologie, biologie médicale, et un ensemble de spécialités chirurgicales également regroupées ici (chirurgie générale, infantile, maxillo-faciale, orthopédique et traumatologique, plastique reconstructrice et esthétique, thoracique et cardiaque, urologique, vasculaire, viscérale, neurochirurgie, stomatologie), ce nombre diminuerait de moins de 5%.

• En gynécologie obstétrique, gastro-entérologie hépatologie, et pédiatrie, il augmenterait de moins de 5%.

• Enfin, en neurologie et en endocrinologie et métabolismes, le nombre projeté de médecins augmenterait de l'ordre de 20%. ■

1. Pour les présentes projections, les taux de cessation d'activité ont été entièrement réestimés à partir de données démographiques fournies par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (qui, pour les libéraux, ont également été comparées aux données de la CNAMTS et de la CARMF) (encadré 1). Les autres hypothèses ont simplement été actualisées à la marge, sur la base de données plus récentes.
2. Les étudiants en quatrième année du deuxième cycle des études médicales (DCEM4) connaissent leur classement à l'examen national classant avant d'avoir validé leurs stages et donc leur année de DCEM4 et, s'ils sont mal classés, peuvent préférer ne pas valider ces stages et donc redoubler (ce qui leur évite d'épuiser inutilement une de leurs deux possibilités de passer l'examen).
3. Cf. décret 2004-67 du 16 janvier 2004 relatif à organisation du troisième cycle des études médicales.
4. Les départs éventuels de médecins exerçant en France à l'étranger sont en revanche indirectement pris en compte via les cessations d'activité de ces médecins.
5. Ainsi, si les temps de travail hebdomadaires moyens par sexe et tranches d'âge des médecins libéraux s'étaient maintenus dans le temps à leurs valeurs observées en 1992, la féminisation et le vieillissement des médecins libéraux auraient dû se traduire par une baisse d'un quart d'heure de la durée hebdomadaire de travail moyenne entre 1992 et 2001. Or c'est une hausse de deux heures qui a été observée pendant cette période (X. Niel et Jean-Philippe Perret (2002), « Féminisation et vieillissement des médecins au cours des années quatre-vingt-dix », Données sociales, Insee).

Suite de la page 11

OS - Vous avez dit manquer de données sur l'activité hospitalière, pouvez-vous cependant avancer quelques perspectives en la matière ?

Y B - Une précision : la mauvaise visibilité sur l'activité hospitalière est due au manque d'information sur tout le personnel non statutaire sur lequel il règne un grand flou, alors que les tableaux des personnels statutaires sont tenus à jour par la DHOS. Quant aux perspectives, on peut imaginer que dans une situation générale de baisse des effectifs médicaux, il y aura des offres de postes statutaires à l'hôpital et que ceux-ci devraient trouver preneurs puisqu'il y a une forte volonté des jeunes (en particulier des femmes) d'aller vers le salariat. Le problème, mis à jour par une enquête mené chez les internes, est que les postes les plus attirants sont ceux qui s'exercent sur les plateaux les plus technisisés et performants. S'il n'y a pas de régulation, le risque est donc que se crée un déséquilibre, les jeunes s'orientant prioritairement dans les filières considérées comme les plus valorisantes.

OS - Quid de l'interdisciplinarité en général, et des spécialités croisées – par ex : anesthésistes et réanimateurs –, en particulier ?

Y B - L'interdiciplinarité, vous avez raison de le souligner, nous oblige à une réflexion globale qui ne doit pas s'en tenir à une addition d'éléments fragmentés. De ce point de vue, il serait intéressant d'établir une forme d'équivalence du type x chirurgiens implique y anesthésistes. Nous avons travaillé en ce sens, mais c'est décidément bien compliqué et pour l'instant nous ne sommes pas parvenus à établir exactement ce type d'équivalences.

OS - Et s'agissant des infirmières ?

Y B - Notre étude est très dense. On peut relever que le nombre d'infirmières n'a pas cessé d'augmenter depuis 2000. Cette augmentation des effectifs (+ 3,5 % par an, soit + 1 % en tenant compte de la RTT) a permis de résorber le déficit et d'amortir la RTT ; pour l'avenir le quota de 30 000 postes par an permettra encore une augmentation des effectifs, mais il faudra faire attention à ce qu'il ne fasse pas baisser le niveau. Cette augmentation des effectifs s'explique aussi parce que, contrairement à ce que l'on entend dire, la carrière des infirmières reste longue (28 ans). D'autres considérations importantes sont liées à la mobilité à l'intérieur de la profession…

OS - Face à tous ces constats, quelles sont vos préconisations ?

Y B - Le rapport en énumère dix. J'insisterais ici sur l'idée qu'il faut réguler ce qui ne l'est pas. S'agissant de l'orientation des jeunes vers telle ou telle spécialités, cela signifie qu'il faut revoir la filiarisation en prenant le contre-pied d'une spécialisation trop précoce et arrêter le système de la filiarisation partielle. Personnellement, je suis favorable à un système à trois étages avec au premier deux grandes filières chirurgie et médecine, d'une durée de deux ans, puis un tronc commun de deux ans regroupant des spécialités proches, et enfin une filière spécialisée.

S'agissant des lieux d'exercice, nous disons très fortement qu'il faut une régulation territoriale de l'offre de soins.

D'autre part, je crois qu'il est important que les médecins puissent se recentrer sur leur « coeur de métier », et cela doit donc inciter à augmenter la collaboration et le partage des tâches entre les professions médicales et para-médicales. ■

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 14

CHIRURGIE HOPITAL FRANCE

SCH - SNAM - SYMHOSPRIV - CMH

PETITION - APPEL A DIFFUSION

Chers collègues, chers amis,

Depuis quelques semaines, nous avons diffusé une pétition demandant aux chirurgiens des hôpitaux de se rassembler et de témoigner avant d'agir. Nous vous adressons la première liste des signataires de cette pétition qui dépasse maintenant 500 chirurgiens. Vous y verrez des noms de chirurgiens dont la diversité d'exercice, la répartition géographique et les commentaires confirment que la chirurgie hospitalière est à un moment crucial de son existence.

Il nous faut disposer des moyens incontestables de l'engagement des chirurgiens.

Nous appelons à la diffusion auprès de tous nos collègues de tous les services de chirurgie et de gynécologie obstétrique dans votre hôpital et votre région du texte de la pétition.

SIGNEZ LE, si ce n'est pas encore fait, ou FAITES LE SIGNER et adressez vos signatures et commentaires à :

Nous allons ensuite rendre publique cette pétition, demander une rencontre urgente avec le Ministre et engager en cas d'absence de réponse rapide une action nationale.

Pour réussir, pour pouvoir exercer la chirurgie dans des conditions dignes, sécures et performantes, nous devons être unis et mobilisés !

Assez de lamentations et de constats dans les couloirs de blocs !

Il faut agir ensemble.

Transférez ce texte à vos collègues et demandez-leur de répondre à où les messages sont centralisés, en inscrivant leurs nom, prénom, hôpital, statut et en ajoutant leurs commentaires.

Pour le SCH : Thierry Dufour

Pour le SNAM : André Elhadad

Pour le SYMHOSPRIV : Jean Pierre Genet

Pour la CMH : François Aubart

PÉTITION NATIONALE DES CHIRURGIENS DES HÔPITAUX PUBLICS

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

Nous, chirurgiens hospitaliers, demandons les mesures suivantes :

- pouvoir opérer dans des conditions « normales » au sein d'équipes opératoires complètes (chirurgiens, aides opératoires, IBODE, IADE, anesthésistes…) sur des plateaux techniques performants et réorganisés disposant de temps opératoire adapté à notre activité ;

- une amélioration de la rémunération du chirurgien public : augmentation de 15 % du salaire de base correspondant notamment à nos engagements en terme de responsabilité, d'activité et de qualité chirurgicale, une juste revalorisation de l'astreinte chirurgicale (forfait à 150 € dans les UPATOU, 250 € dans les SAU), l'intégration de la rémunération des gardes et astreintes dans le calcul de la retraite.

- une politique de valorisation du métier de chirurgien, impliquant la promotion du statut de l'interne en chirurgie, de sa place dans les équipes chirurgicales, de ses conditions de travail et de son enseignement dans le cadre d'une formation évaluée

Signataires au 13/11/2004 :

Rémi ABÉCASSIS (CHG Montfermeil) Bruno AESCH (chu Tours) Abbas ALAME (CH Charleville-Mézières) Ousama ALHABASH (chu-nantes) Yves ALIMI (CHU Nord, Marseille) Abdel salam ALKHOUJA (CH TP) Guy ALLAMEL (ANNECY) Irchid ALNAASAN (CH Chambéry) A ALOWANOU (CH Soissons) Thierry ANDIVOT (CH Cornouaille) Marc ANGEBAULT (CHS Chevilly-Larue) Gilbert ANGELVIN (CH Avignon) Herve ARGENTEUIL (CH Argenteuil) J.M. ARIMONT (CHI Annemasse-Bonneville) Christian ARNALSTEEN (CH Semur en Auxois) J-Pierre ARNAUD (CHU ANGERS) Olivier ARNAULT (CH Belfort Montbéliard) Walid ARYAN (CHR ORLEANS) Ahmad ATASSI (ch-belfort-montbeliard) J. ATGER (CH de Gap) Abel ATTAR (CH Meaux) François AUBART (CH Simone Veil) Maurice AUDRAN (CHU ANGERS) Dr AVEROUS (CHU Montpellier) Michel AVEROUS (CH Lapeyronie - Montpellier) Sandrine AVIGDOR (CHR Orléans) Didier AYUSO (CHIBT de SETE) Philippe BACHELLIER (CH de Hautepierre Strasbourg) M. BACROT (CH Boulogne sur Mer) Nizar BADRAN (CHG ETAMPES) Franck BAHUET () Patrice BAILLET (SIMONE VEIL EAUBONNE) Bernard BAILLEUL (CH SECLIN) Thierry BALAGUER (CH St Roch - Nice) Charles BALLEREAU (CHRU Lille) Didier BARANSKI (CH Bethune) Malek BARGOUD (CH ROANNE) Maurice BASSO (Renée SABRAN - Giens - Hôpitaux de Lyon) Patrice BASTIAN (CH LENS) Florence BASTIANI-GRIFFET (CHU Nice) Michel BATT (CH SAINT-ROCH - Nice) Denis BAUDESSON (CH du Mans) Fariz BAWAB (CHU Besançon) J.P. BAZIN (CHI Elbeuf- Louviers) Emmanuel BEAUDOUIN (CH CHAMBERY) Bertrand BEAUNE (CH Villefranche) Marina BÉCHARD DE SPIRLET (Hopital franco-britannique, Levallois-Perret) L. BEDNARCZYK (CH Charleville Mezières) Jean-Serge BEDOUCHA (CH Coulommiers) Jean-Christophe BEL (CHU Lyon) RACHID BELLACEN (CH Charleville Mezières) Jacques BELLIN (HÔPITAL marc jacquet melun) Jean-baptiste BELLOC (CH Simone Veil - Eaubonne) Alexandre BELNOUE () Ignaki BENAREAU (CHU Lyon) Ignaki BENAREAU (CHU Lyon Hop . Sabran, Giens) Zine Abidine BENCHELLAL (CHU Tours) JEAN-MARC BENEJEAN (CH PERPIGNAN) Bruno BENHAMICHE (Centre Hospitalier de TROYES) Renaud BENICHOU (CHG Robert Boulin) Abdelaziz Yassine BENJELLOUN TOUIMI (CHI Annemasse Bonneville) Jacques BENOIT (CH MELUN) Aziz BENYOUSSEF (CH Meaux) Dr BERGERAULT (CHU TOURS) Bruno BERTHET (CHU Marseille) François BERTIN (CHU Limoges) Joseph BIBAN (CHIBT de SETE) Thierry BILLEBAUD (CHI Créteil) Dr BIZARD (CH LENS) Bertrand BLANADET (CHR Avignon) Philippe BLANCHOT (ANGOULEME) Christophe BOGGIONE (CH Agen) Bernard BOKOBZA (CH Le Havre) Didier BON (ANGOULEME) Pierre BONDIL (CHG Chambéry) Jacky BONNAN (CH Avranches-Granville) François BONNOMET (CHU Hautepierre, Strasbourg) Suzanne BONY-REROLLE (CH Le Havre) Claude BORGOGNO (Hôpital René Dubos - PONTOISE) Pierre BORNET (CH Grasse) Claude BOUCHER (CH Avignon) Pierre BOUCHET (Chambery) Claude BOUCHET (CH Avignon) Amar BOUGUERRA (Centre E. Bretegnier) Pierre Jean BOUILLANNE (CHU Nice) Samir BOUKAMEL (CH Meaux) Benoit BOUREL (CH VITRE) Pascal BOURLIER (CH TOURS) Christophe BOURTOUL (CHIC- Toulon/la seyne sur mer) Jacques BOUVIER (CHG ANNONAY) Stéphane BOUVIER (CHU Dupuytren LIMOGES) Jacques BRAESCO (CHU Cavale Blanche BREST) Fabienne BRAYE (hôpital E Herriot, Lyon) Claude BRESSON (CHU de Nantes) Jean BRILHAULT (CHRU TROUSSEAU TOURS) Nicolas BRISSART (CH Troyes) M BRUN (FNMS) F BRUYERE (CHRU Bretonneau - Tours) Jean-Philippe BUCAS (Saint Brieuc) Hubert BUGEL (CHI Elbeuf-Louviers / CHU Rouen) Pascale BULOT (CH AUTUN) Erick BUTIN (Centre hospitalier de Seclin) Patrick CABANIS (CHI Créteil) Philippe CADOT (CH Grasse) Jean-Pierre CAILLIEZ (CH Pontivy) Pascal CALMELET (CH Auxerre) Antoine CAMILLERI (CH Gonesse) Pierre CAMPAN (La conception Marseille) Jean CANCEL (CH Angoulême) Gilles CANDELIER (CH Avranches Granville) Alain CARDON (CHU Rennes) GILLES CARDOT (CH BOULOGNE SUR MER) Sylvain CARTIER (CH Gonesse) CHRISTINE CASA (CHU Angers) LAURENT CASTILLO (CH PASTEUR NICE) Thierry CAUS (CHU Timone-Adultes Marseille) Didier CAZABAN (CH CAHORS) Jean-Francois CAZENEUVE (CH Laon) Anne CERNIER (CH de la Bigorre.) Philippe CERUSE (CHU Lyon) JOSEPH CHAAR (VIERZON) Eric CHABANNES (CHU St Jacques BESANCON) Patrick CHABOCHE (CH de Cornouaille Quimper) Philippe CHAILLOU (CHU Nantes) Michel CHAMMAS (Hôpital Lapeyronie Montpellier) Christophe CHANTELOT (CHRU Lille) JEAN-FRANCOIS CHAPUT (TARBES) Francois CHARLES (CH Toulon) Richard CHARON (CH de Provins) Roland CHARPENTIER (CH de Crest) Eric CHARTIER (CH meaux) Michel CHATTOT (CHGH HYERES) Herve CHAVANE (Hop Edouard Herriot - Lyon) Jean CHAZAL (CHU Clermont-Ferrand) Philippe CHELIUS (CH de Troyes) Hervé CHEVALLIER (CH Argenteuil) Jean-Baptiste CHEVET (CH Le Havre) François CHEYNET (CHU TIMONE MARSEILLE) André CHIDIAC (CHI TOULON) JEAN PAUL CHIGOT (Pitié) Jean-Marie CHIRPAZ (CH Annecy) Jean-Michel CLAVERT (CHU STRASBOURG) Gérard CLEMENT (CENTRE HOSPITALIER TARARE) Francois CLEMENT (CHU JEAN MINJOZ - Besançon) Joelle COCHO-LOBRADOU (C.H.B.S. LORIENT) Jean-Louis COHEN-SOLAL (Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil) Patrick COLOBY (CH René Dubos de Pontoise) Jean-Pierre COLOMBU (Lagny-Marne La Vallée) Jean-Paul CONARD (CH Saint-Brieuc) Bernard CONSENTINO (STE.MARGUERITE.MARSEILLE) DENIS CORDONNIER (CH INSTITUT CATHOLIQUE DE LILLE) Alain COSMIDIS (Croix Rousse Hospices Civils de Lyon) Stéphane COSTES (CH LIBOURNE) Philippe COSTES (SENLIS) Philippe COUBES (CENTRE GUI DE CHAULIAC) Lionel COUPRIS (CHU

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 15

tribune

LA CHIRURGIE PUBLIQUE EN PÉRIL

Par Claude Evin et Gérard Vincent (président et délégué général de la FHF)

Le secteur de la chirurgie publique est aujourd'hui dans une situation critique : alors que 60% des actes chirurgicaux sont d'ores et déjà réalisés dans des établissements privés, de récentes décisions des pouvoirs publics risquent d'accélérer encore un mouvement de privatisation déjà largement engagé.

Face à une crise d'attractivité globale des métiers de la chirurgie considérés par les jeunes génération de médecins comme pénibles et à haute responsabilité, une revalorisation générale de ce secteur à travers un véritable « plan chirurgie » s'imposait.

Malheureusement, le ministre de la santé a accordé des avantages sensibles aux chirurgiens du secteur privé, sans octroyer la même revalorisation au secteur public.

Le résultat de cet accord c'est l'accentuation des écarts de salaires avec un secteur privé déjà financièrement beaucoup plus attractif pour les jeunes médecins. Cette différence de traitement s'ajoute aux contraintes spécifiques de l'hôpital qui découlent de ses missions de service public : accueil de tous les patients, continuité du service, et accueil des urgences.

Les timides mesures de revalorisation prévues pour le secteur public dans un accord arraché aux syndicats début septembre sont loin de combler cet écart. Elles ne suffiront pas à enrayer le déclin programmé d'une discipline qui mérite mieux que de simples mesures catégorielles.

Pourtant, l'avenir de la chirurgie c'est aussi l'avenir de l'hôpital. La chirurgie est une activité stratégique pour les établissements : elle a un rôle structurant de l'offre de soins et elle est une activité indispensable à l'organisation de la permanence des soins.

Sans la chirurgie l'hôpital est condamné au retour en arrière vers l'hôpital hospice, lieu d'accueil des urgences et des laissés pour compte. Aussi nobles que soient ces missions, elles ne peuvent résumer les fonctions de l'hôpital moderne tel que nous l'avons construit depuis 50 ans.

Il est de notre devoir aujourd'hui de tirer le signal d'alarme : si aucune autre mesure n'est engagée très rapidement, la chirurgie hospitalière publique en France est condamnée à une inéluctable privatisation.

ANGERS) Raphael COURSIER (CHU Amiens) Alain COURTADE (CH de Rodez) Don-Jean CRISTOFARI (CH Laon) C CUNY (CHR METZ Bon-Secours) Emmanuel CUNY (pellegrin CHU de Bordeaux) Gilles CUVELIER (CHIC Crnouaille Quimper) Beatrice CUZIN (CH E Herriot, LYON) Mus DAABOUL (CHIC Qumiper) Jean-Marie DAGORNE (CH Morlaix) Phong DAM HIEU (CHU Brest) Anne DANTON (CHR Orléans) Michel DAUTHERIBES (Hopital ppellegrin CHU de Bordeaux) Philippe DAVID (Bicêtre) Benoit DE BILLY (CHU de Besançon) Dr DE COURTIVRON (CHU TOURS CLOCHEVILLE) Joel DECAUX (CHG MANCHESTER CHARLEVILLE MEZIERES) Francois DECOUCY (CH AGEN) Benoit DEFAUW (CH de Valence) Achour DEGHRAR (CH Soissons) D DEGROOTE (CH de Boulogne sur Mer) Bruno DEHAYE (CH Meaux) Nidal DEHNI (Caremeau Nîmes) E DEHUX (CHU Reims) Bernard DEIXONNE (CHU Nimes) Jean-Paul DELALANDE (CH Etampes) Jean-Pierre DELBREIL (CH Mamao Papeete) G. DELEPINE (R.DEBRE CHU Reims) Michel DENIS (Tenon) Philippe DENORMANDIE (Raymond Poincaré Garches) Christine DESENCLOS (CHU Amiens) Pierre DESMOINEAUX (CH Versailles) Bruno DESROUSSEAUX (CH Saint Philibert LOMME) Jean Francois DESROUSSEAUX (CH INSTITUT CATHOLIQUE DE LILLE) Olivier DEVELAY (CH Quimper) Samir DHOUIB (CH Simone Veil - Eaubonne) François DIEN (CHG LANNION) Bruno DIVERRES (CH Morlaix) Thierry DODART (CH Le Havre) E. DU ROUCHET (CHR Orléans) Philippe DUBIN (CH Melun) Frederic DUBRANA (CHU Cavale Blanche - Brest) Xavier DUCROCQ (CHRU Strasbourg) Thierry DUFOUR (CH Orléans) Dr DUMOUSSEAU (CH de Seclin) Damien DUPREZ (CH Annecy) Bernard DUQUESNE (CH Cherbourg) Jean-Marc DURAND (CH E. HERRIOT LYON) Alain DURAND (CH ROANNE) Erwann DUROUCHET (CHR Orléan) CHRISTIAN DUVERNE (CHU Angers) TONI EL -HAYEK (CH de L'ARCHET 2) Elie ELIAS (C.H.G. René DUBOS - PONTOISE) Nadya EMAM (CH le mans) Dr EMEREB (CH Charleville-Mézières) Frederic FAURE (CHU Lyon) William FEBBRARO (CH de Sete) Jean-Marc FERON (Tenon) Loic FERRAND (CHU Brest) Hassan FOKELADEH (CH Pontoise) Jean Marc FOLIGUET (CH de Saint-Brieuc) Eric FONTAINE (CH Necker) Cyril FORTUN (CHU BREST) Richard FOURCADE (CH Auxerre) Bruno FOURNIER (CH Chambéry) Brigitte FRANC (Ambroise Paré) P. FRANCOIS (CHU TOURS) Gérard FRECON (CH St Joseph-St Luc LYON) Dr GALLIER (CH de Provins) Yves GALLINE (CH des courses Maisons Laffitte) Jean Jacques GARDET (CH LE MANS) Denis GARNIER (CH LENS) CHRISTINE GAS (Centre Hospitalier Saint Jean - PERPIGNAN) Tristan GATEAU (CHG Robert Boulin - Libourne) Jacques GAZAIGNE (BOURGES) Jean-Pierre GENET (CH Bry - SAINT CAMILLE) Cyril GERARD (CH Bretagne Atlantique, Vannes) Jean Pierre GERBIER (Pontivy) Isabelle GERMOUTY (CHU Brest) Yves GETIN (CH bretagne sud lorient) Benoit GHEYSENS (CH de Libourne) Bruno GILBERT (CHU TOURS) François GILBON (CH René Dubos de Pontoise) Michel GIRARD (LE MANS) Pierre GIRARDOT-MIGLIERINA (CH Belfort-Montbeliard) Pr Henri Giudicelli (CHU Grenoble) Pierre-Yves GLAS (CH St Joseph-St Luc LYON) Dominique GOSSOT (IMM, Paris) Jean-Louis GOUBERT (CH Avignon) Nestor GOUHIZOUN (CH Libourne) Pierre GOUNY (CHU Brest) Jean-Daniel GRANGE (CHU Lyon) Gilles GRANGÉ (Maternité Port Royal) Antoine GRAVIER (CH Yves le foll Saint Brieuc) Jean GUERIN (CH Avranches-Grandville) Bruno GUIZIOU (CH Lannion) Roberto GULINO (CH Toulon) Laurent GUYOT (CHU Nord Marseille) Jacques GUYOTAT (CHU Lyon) Paul HALLACQ (CH Limoges) Maher HAMDAN (CH Laon) Mohamed HAMID (CHRU Strasbourg Hautepierre) Kamel HAMITOUCHE (CHIBT de SETE) G. HARIKA (CH Reims) Philippe HAUET (CHU NANTES) Serge HAUPERT (CH Avignon) Sergine HECKEL (CH St Joseph-St Luc LYON) Pierre HEISSLER (C.H. Laennec CREIL) Philippe HELFRICH (CH SECLIN) Christophe HENRY (Centre Hospitalier de Valence) Marc HENRY (CHU BREST) jean-francois HERMIEU (CHU BICHAT) Fayez HOCHE (CH Pontoise) Etienne HOFFMANN (CH Simone Veil - Eaubonne) Sandra HOULARD (CH Bretagne Sud Lorient) PHILIPPE HOURDEQUIN (CH Cornouaille Quimper) Istvàn HOVORKA (CHU Nice) Weiguo HU (CHU Brest) Laurent HUBERT (CHU Angers) HUSAIN (CHD Vendée) Denis HUTEN (Bichat) Pr HUTEN (CHU de Tours) Dr ISSA (CH LENS) Khaled IZEM (CH Saint Brieuc) Olivier JABY (Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil) Denis JACOB (Lariboisière) Philippe JACOB (CH Creil) PV JACOMET (CH TOURS) Dr JALIL (CH de Provins) P. JAMMET (Lapeyronie/Montpellier) Joëlle JANSÉ-MAREC (CH Franco-Britannique) Jean-Marc JARRY (CH Aix) Safi JAWAD (CH Decize) Dominique JEGOU (CH Meaux) Didier JOBARD (C.H. BEAUNE) Mohamed JODAR (CH. CHARLEVILLE-MEZIERES) Roland JOREST (CH Creil) Juan JORGE (C.H. Chaumont) Basile JOSEPH (CH Lourdes) Emmanuel JOUANNEAU (CH Neurologique LYON) Bernard JOUBERT (CH Louis PASTEUR, Cherbourg) Roger JOURDAIN (CH Morlaix) François JUNES (CH Libourne) Morad KABBEJ (CH Meaux) Costis KARAGEORGIS (CH Aubenas) Claude KARGER (CHU Strasbourg Hautepierre) Mohamad Jamal KASSOUMA (CHU Reims) JF KEMPF () Sonia KHALFALLAH (CHU : hospices civils de Lyon) Basile KHOURI (CH Nevers) JF KLEIN (CHIBT de SETE) Mohamad KOUSSA (CHRU Lille) Dr KOYAZOUNDA (Centre Hospitalier de Valence) Jérôme LACROIX (CH Morlaix) Denis LAFARGE (CH Mantes la Jolie) Olivier LAFFENETRE (Pellegrin) Jean-François LAHOGUE (CH Bretagne-Atlantique, VANNES) Kaddour LAHOUEL (CH Lens) MARC LAINE (CHG de Moulins) Marc LAISNE (ch.martigues) Messaoud LAMFICHEKH (CH Louis Pasteur de Cherbourg) Najib LAMFICHEKH (CHBM site de Montbeliard) lamine LAMOUDI (CH Bassin de Thau) Philippe LANDÉ (CMC des Jockeys) Hervé LANG (CHU Strasbourg) Francis LANGLET (CH Toulon) Sylvain LAPORTE (CHU CAREMEAU) Cédric LAPORTE (CH Meaux) Adam LARIBI (CH Gonesse) Jean-Yves LARIVIÈRE (CH Gonesse) Christian LASNIER (CHU Nantes) Christophe LAURENT (CHU Bordeaux) Paul LAVOLLEE (CH Pontivy) Frederic LAVRAND (CHU de Bordeaux) Thierry LE BREDONCHEL (CH de CHAMBERY) Catherine LE ROUZIC-DARTOY (CHU Morvan Brest) Philippe LEBAUD (CHD Vendée) Elisabeth LEBRETON (CHU Nice) Dr LEBRIS (CHG Moulins) David LECHAUX (CH Saint Brieuc) Daniel LECIGNE (CH Louis Pasteur - Cherbourg) Gilles LECLERCQ (CH Beaune) Pascal LECOMTE (CH BELFORT-MONTBELIARD) Andre LEDOUX (C H J C Bourges) Didier LEDOUX (CHIBT de SETE) Francis LEFEBVRE (CHU REIMS) Jacques LEFEVRE (CH Bethune) Pierre LEGENDRE (VANNES) Michèle LEHMANN (ch-haguenau) Olivier LEMARCHAND (CHI Elbeuf-Louviers) Gabriel LENA (CHU TIMONE - Marseille) Bernard LENOT (CH Saint Brieuc) Didier LEPREUX (CHU Avignon) Patrick LERMUSIAUX (chu Tours) Christophe LESCA (CH Versailles) Patrick LESIMPLE (CH Périgueux) Jean-Pierre LETOQUART (C.H.I.Cornouaille Quimper) Joël LEVY (CH Grasse) Frédéric LHOUTELLIER (CHI Annemasse Bonneville) Dominique LIGUORO (CHU Pellegrin, Bordeaux) Tristan LISSITZKY (CH Fontainebleau) Philippe LIVERNEAUX (CH Rochefort sur mer) Michel LONJON (CH Pasteur NICE) Frédéric LORGE (Clinique Mutualiste de Lyon) François LOUBIGNAC (CH Toulon) Josette MAHEUT-LOURMIÈRE (CHU Tours) Charles MAHIEU (CHG ANGOULEME) Samuel MALCA (Hôpital Sainte Marguerite - Marseille) Luc MAMERE (CH Agen) Didier MANDRON (CH de Semur en Auxois) Philippe MANOLI (CH Orange) Jean-luc MANOUVRIER (C H Agen) Alain MARGAT (CH BOURGES) DOMINIQUE MAROUBY (CH Saintes) Eric MARTINEZ (CH Vannes) Robert MARTINEZ (CH Trousseau - Tours) Pierre MARY (CH Armand Trousseau) Gilbert MASSARD (CHU Strasbourg) Pierre-Philippe MASSAULT (Cochin) Valéry MASSELOT (CH Avignon) PHILIPPE MASSIN (CHU Angers) Bernard MASSON (Hôpital du Haut-Lévêque) Tony MASSOUH (CH Macon) Pascal MATET (hospices de Beaune) Jean Pierre MATHIEU (CH Marseille) S MAUGER (CH Soissons) François MAURUS (CHBS Lorient) Philippe MAZEAU (Lapeyronie. CHU Montpellier) Marie Line MAZILI (CH Charleville-Mezieres) SID-ALI MEDJOUT (CH Grasse)

etc..etc..

Suite page 27

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 16

CCAM tarifante, la dernière ligne droite ?

par le Docteur Alain Ricci, UCCSF-Alliance, membre du COPIL CCAM
membre du conseil national de la chirurgie

La classification commune des actes médicaux (CCAM) sera bientôt la nomenclature en vigueur dans le public comme dans le privé. Genèse, mode d'emploi et enjeux.

Commencée en 1996, finie sur le plan de la description dès 2000, la Classification Commune des Actes médicaux (CCAM) aura

très bientôt, fin 2004 pour vocation de se substituer, dès qu'elle sera valorisée, dans le secteur public comme dans le secteur privé, à la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) qui permet actuellement encore de coter, et au Catalogue des actes médicaux (CdAM) qui permet de coder encore le PMSI jusqu'à fin 2004, en privé, par dérogation.
Son volet technique été finalisée dans le Comité de Pilotage présidé par MM Escat et Prieur, créé par le Ministre Mattei en octobre 2003.
Ce Comité est composé de 7 praticiens issus de syndicats médicaux de généralistes et de spécialistes libéraux représentatifs, et de 7 représentants des Caisses et fonctionne sur le mode du consensus suffisant. Cette gestion est donc assise sur le paritarisme entre Caisses et syndicats du privé, comme l'ancienne Commission de la Nomenclature, l'importance de tous les développements, surtout tarifaires étant majeure dans le cadre des Conventions médicales, et plus indirecte pour les praticiens publics qui ne sont pas payés à l'acte.

Pourquoi une nouvelle Nomenclature

Compte tenu de l'ancienneté de la NGAP (1972) et des défauts de mise à jour, potentialisés par les interdictions d'assimilation, le meilleur qualificatif de celle ci est « obsolète ». Constituée d'environ 1 000 références, ses libellés trentenaires sont imprécis, voire génériques, se superposent quelquefois, leur absence de solidité descriptive est, comme son archaïsme une source de contentieux administratif important et très mal vécu par les praticiens.
Imaginerait on de faire passer au banc des contrôles techniques et des normes actuelles une voiture de 1972 ?
La NGAP a vieilli, sa construction disparate entre spécialités a fourni l'échelle des pouvoirs d'achat d'une époque révolue, favorable aux techniciens de nouveaux gestes, d'autant plus que les charges correspondantes étaient marginales.

Le cdam, aux codes à 4 caractères alpha numériques, utilisé dans le PMSI est paru en 1996, il a été considéré comme séduisant par le nombre de ses codes, plus de 2000, et un coté descriptif pouvant correspondre à l'effort de précision que nous impose la traçabilité. Espoir vite déçu, le CdAM est inhomogène, certains chapitres comportent des actes « tout compris », d'autres obligent à découper l'action en tranches, cumulant sans abattement des Index de Coût Relatifs (ICR) très disparates, sans utilité directe pour le praticien, et peu fiables pour l'établissement lui-même. de plus son utilisation se superpose en privé avec la NGAP, le travail de repérage de son acte est donc fait deux fois.

De grands espoirs sont nés de la mise en chantier de la CCAM., Vu comme un thésaurus unique, à visée rémunératrice et de lecture précise des activités.
La mise en ligne du montant d'un acte et son repérage exact sont les prémisses de l'analyse des rapports pertinence/action, bénéfice/risque, coût/efficacité du Service Médical Rendu.

Sont finies les étapes : Libellés, hiérarchisation du travail médical, règles de fonctionnement Il manque la définition précise des montants financiers, et leur déclinaison pratique pour application tarifante.

Quelles sont les novations de la CCAM ?

Les libellés

Mis au point par le Pole Nomenclature de la C.N.A.M.T.S et le P.E.R.N.N.S (Pole d'Expertise et de Référence National des Nomenclatures de Santé), ont pris pour base la description détaillée d'un acte, acte standard, sur patient moyen, sans complication, selon le langage médical universel bien plus homogène que celui du CdAM, aboutissant à une bien plus grande rigueur dans son caractère descriptif.
Une méthode de rangement unique pour tous les chapitres.

Ces libellés ont été classés par appareil en 16 chapitres, plus un 17e chapitre « non localisé », toutes spécialités confondues. On retrouve ainsi la disposition par appareil, comme en CIM 10, et l'absence de référence à tout diagnostic, à la différence du CdAM.
Dans les chapitres, les actes sont classés du diagnostique au thérapeutique, de la proximité à la distalité, et du plus simple au plus compliqué.

Les codes

Ils sont structurés à 16 digits, codes descriptifs de l'acte & codes supplémentaires

- 7 digits : code de l'acte lui-même : 4 clés alphabétiques, le système ou l'appareil, le site anatomique, l'action, le mode d'accès ou la technique. Puis 3 chiffres de positionnement dans la discipline.
- Puis 1 chiffre « code activité » 1 pour chirurgien, 4 pour anesthésiste
- 1 chiffre code extension documentaire
- 1 chiffre code phase de traitement
- 3 lettres « modificateurs »* cf. infra.
- 1 chiffre « association non prévue » par les règles de construction
- 1 lettre pour « remboursement exceptionnel »

A un code correspond un « acte global » et un seul, selon le principe d'exclusion bijective, bien connu dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (P.M.S.I.)
Les actes absents sont considérés comme non agréés, l'innovation et l'inscription étant passée par le filtre de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) seule autorisée à valider sur demande des Sociétés Savantes, une pratique médicale, et à en permettre le remboursement par l'Assurance Maladie.

La hiérarchisation

Elle est la représentation du positionnement affirmé par la profession d'une discipline par rapport aux autres.

Est double, intra spécialité et inter spécialités. Elle a porté sur 4 facteurs : la durée du travail médical, le stress, la compétence technique et l'effort mental mobilisés par le praticien, qui est par construction producteur personnellement du travail nécessaire, selon la règle un praticien, un patient, un acte.
La durée est définie de principe selon le principe du cumul du temps de l'acte technique lui-même, pris pour 80 % du temps total, avec la durée des soins post acte technique, calculés pour 20 % du temps global, et ce au décours des 15 jours suivants. Il s'agit donc déjà d'un forfait.

Le caractère novateur de la méthodologie issu de l'école de Boston pour quantifier des items non mesurables, a consisté en recueil de l'avis d'un nombre « suffisant » d'experts (20) par spécialités, avec la participation effective des Sociétés Savantes, selon les protocoles des conférences de consensus, avec un pilotage unique, effectué par le Pole Nomenclature de la CNAM-TS
En inter spécialités, l'utilisation de méthodes de mise en cohérence statistiques pour la hiérarchisation terminale s'est effectuée à partir d'actes « calants » ou actes « repères » qui ont défini des passerelles (environ 10 par spécialité) et dont l'effet terminal est de représenter une grille plus homogène que par le passé de la lourdeur médicale des actes médicaux, toutes disciplines confondues.
Disons que l'ensemble des scores a subi une relecture dite « optimisation sous contrainte » permettant de mieux scorer à leur bon niveau identique des actes de spécialités différentes mais quasiment égaux dans leur structure.

Le tout est exprimé en score, « points travail » ou unités de compte universelles
Ce scorage est il parfait ? Rien n'est moins sur si l'on applique aux différents scores la neutralisation de « l'effet temps » et que l'on regarde de près la productivité horaire de chaque acte, et de chaque spécialité. Deux exemples suffisent à comprendre en lisant : score, temps, point travail par minute, libellé (voir tableau 1).
Dans cet exemple, même discipline, même opérateur, il est bizarre de faire une intervention plus lourde, plus longue, et moins cotée… le score « productivité horaire » en points travail est donc différent, mais dans un sens peu logique (voir tableau 2).
Ici il est difficile de corréler les efforts mentaux le stress et la technicité pour des actes de durée identique, au score « productivité horaire » égaux, mais si différents en réalité. La non-reconnaissance de la chirurgie débute là.
De plus, ont été identiquement scorés les actes « non délégables » faits de bout en bout par I seul praticien lui-même, et ceux pour lesquels les assistants (sages femmes, manipulateurs etç…) produisent du travail considéré comme « temps médical.
La lecture de la production en points des services méritera donc une lecture corrigée.

L'instance de « maintenance » qui vient d'être créée en transformant le Comité de Pilotage est déjà saisie de multiples demandes de re scorage, gageons que cette clé de lecture sera appliquée.

Tableau 1

498	130 '	3,8307692	Hystérectomie totale avec colpopérinéorraphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
488	135 '	3,6148148	Hystérectomie totale avec colpopérinéorraphie antérieure et postérieure, par abord vaginal

Tableau 2

58	25 '	2,32	Bilan fonctionnel des articulations de la main, sous anesthésie générale ou locorégionale
58	25 '	2,32	Section ou allongement d'un tendon de muscle extenseur ou de muscle fléchisseur des orteils à l'avant-pied

La CCAM et les budgets d'actes

La rémunération nette du médecin :

Reste bien entendu l'essentiel, en privé, quantifier les ressources ou budget global médical de l'acte, pour chaque praticien, ceci faisant appel à une clé de conversion commune monétaire du point travail, dit « facteur de conversion » (FC) adossé à une unité de compte de charges professionnelles par spécialité, différentes et représentant le « coût de la pratique »
Pour établir ce FC, il a été simplement divisé le total du budget des actes techniques par le nombre de points travail national pour la période.
Seul problème, autant le budget est connu à l'Euro près, autant le nombre de points travail est approximatif, puisque personne ne code.
Il a donc été nécessaire de lire les libellés CCAM, de coter leur action en NGAP, et pour connaître la fréquence, d'apparier ces codes CCAM aux résultats du PMSI, exprimé en CdAM. Cette dernière méthode, il faut le dire, a été déconseillée par Mme Girardiet, Directrice du PERNNS, mais dans d'autres lieux et temps…
Le dénominateur de la fraction est donc ainsi reconstitué, simulé et chacun sait que l'erreur d'un dénominateur cause plus d'écarts que celle d'un numérateur dans une fraction. Malgré ces réserves nous savons que pour l'année 2002 le total des honoraires « techniques » privés est de 5 371 569 083 € pour 6 332 318 009 points travail (sic)
A ceci près on estime ce FC à 0,44 € environ par point travail.

La rémunération des charges :

Le « coût de la pratique » privé est issu d'études économiques conjointes de la C.N.A.M.T.S ; et du C.R.E.D.E.S (Centre d'Etudes et de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé), et de la confrontation avec celles ci de toutes recherches en ce sens faites par les professionnels eux mèmes, pour tous il s'appuie sur les déclarations 2035 faites à l'administration des Impots par les praticiens privés, et est donc un cout rétrospectif constaté, et non le cout de la pratique idéale.
Ainsi, en privé l'anesthésiste est chargé de 0,19 € par point, le chirurgien de 0,29, le radiologue de 0,77. quel que soit son chiffre d'affaire et son mode d'exercice, car ici n'est considérée que la moyenne appliquée indistinctement à tous.
La conséquence en est un effet restructurant majeur par le budget, comparable aux phénomènes induits par la T2A dans les structures.

Cependant l'éclatement en « net » et « charges » est un réel progrès, d'autant plus que chaque sous-ensemble évoluera séparément, il aboutit à la reconnaissance du coût réel d'une pratique donnée à l'échelle du groupe, et plus tard il faut l'espérer, de l'individu acteur de soins, décrivant de manière plus précise qu'avant, et avec une méthode commune à tous les praticiens

leurs budgets d'honoraires, ce qui devrait apporter très vite une juste appréciation des frais professionnels de fonctionnement liés aux actes de chaque spécialité
Malheureusement les bases de la Direction Générale des Impôts ne connaissent que des grandes professions : « chirurgiens », « radiologues », inutile donc d'espérer une analyse fine, ce sera certainement pour plus tard.
Malheureusement une méthode rétrospective assise sur des données de deux ans en arrière est mal conçue pour inclure les variations rapides de frais, telles les charges de Responsabilité Civile Professionnelle… on cherche encore… fort heureusement j'avais anticipé en créant les Contrats de Pratique Professionnelle (CPP) en 2003, pérennisés en Contrats de Bonne Pratique (CBP) en 2004, qui pourront au vu du relevé

Suite page 22

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 18

Suite de la page 19

de décisions public d'août 2004, être déclinés en faveur des temps partiels hospitaliers publics.

Quel intérêt représente la CCAM ?

Le vrai intérêt de l'utilisation de cette nomenclature est double
– dans le P.M.S.I.elle aboutira plus sûrement et finement à classer les séjours des patients dans les Groupes Homogènes de Séjours (G.H.S.) pour sécuriser la Tarification (médicale) à l'Activité (T2A) en cours depuis janvier 2004 en secteur public et PSPH, avec montée en charge et au 1er décembre 2004 pour le Secteur Privé qui plonge à 100 % dans la T2A, avec ou sans CCAM tarifante. Les résultats, considérés comme fiables seront lus par l'Institut National des Données en Santé (IndES), placée sous la

tutelle de la Haute Autorité en Santé et alimenteront notamment la réflexion sur les budgets de soins publics et privés du futur Comité Hospitalier
Il est clair que la description fine du « poids économique » de l'acte corrélé au temps nécessaire pour sa pratique permet en privé comme en public de suivre « à la trace » le praticien et d'apprécier sa productivité.
Il est alors indispensable dans les deux secteurs, de coter au plus juste en utilisant toutes les règles pour optimiser le résultat.
En privé cette cotation est la propre facture du praticien, elle est de sa responsabilité et il est quasiment impossible pour un tiers (médecin DIM) de rectifier.
En public, le codage centralisé a vécu. Manquer des modificateurs, des associations ** cf. infra revient à abandonner l'image d'une partie de sa production, c'est aussi dommageable pour un praticien ou un service que l'insuffisance de points ISA en PMSI aux fins de tarification.
– dans la gestion des Assurances Maladie, elle permet la discrimination du taux et du périmètre de remboursement entre régimes obligatoires et complémentaires, géométrie variable de la Réforme 2004.

En conclusion :

Même imparfaite, même soumise à des vicissitudes d'application, essentiellement en secteur privé du fait de cette nouvelle hiérarchie financière qu'elle induit, la CCAM sera appliquée car elle est un progrès dans la traçabilité et la transparence, et les enjeux économiques en sont majeurs.
Elle permet de savoir, et de savoir pour payer, les praticiens doivent donc se l'approprier pour prouver ainsi leur activité, voire leur utilité dans un territoire de santé.
Elle est le support de la facture médicalisée et à ce titre place le médecin au centre de la gestion de la structure, autour du patient.
Elle devient le langage unique, médicalisé, de la nouvelle gouvernance en secteur public, et le langage des factures d'honoraires en privé.
A ce titre, tous, nous devons sans hésitation nous l'approprier, et participer à son indispensable évolution pour en faire un outil de mesure reconnu.

* Les modificateurs

Un modificateur est une information associée à un libellé qui identifie un critère particulier pour la réalisation d'un acte et/ou pour sa valorisation. Les modificateurs autorisés sont mentionnés en regard de chacun des actes concernés. Ils s'appliquent à une liste précise d'actes excluant ceux pour lesquels ils sont implicites ou interdits.
Pour un même acte, quatre modificateurs peuvent être codés mais seulement deux peuvent être tarifés (voir tableau 3).

** Les associations

L'association d'actes correspond à la réalisation de plusieurs actes, dans le même temps, pour le même patient par le même médecin.
L'association d'actes entraîne une minoration de la valeur des actes associés à l'acte principal (acte dont le tarif est le plus élevé). Les taux d'association sont différents selon que les actes associés sont pratiqués ou non, par le même mode d'accès ou la même technique ou selon qu'il s'agit d'actes d'anesthésie ou d'actes de traitement de polytraumatisme (association lésionnelle traumatique grave viscérale et/ou encéphalique avec ou sans lésion orthopédique mettant en jeu le pronostic vital) (voir tableau 3).

La règle d'association est la suivante : l'acte dont le tarif est le plus élevé (acte principal) est facturé à 100 % de son tarif, le deuxième à 40 % ou 75 % de son tarif et le troisième à 40 % ou 75 % de son tarif, selon leur nature par rapport à l'acte principal.
Il n'est pas possible de facturer une association de plus de 3 actes, y compris les gestes complémentaires éventuels, à l'exception :
• des interventions pour polytraumatismes ou traumatismes multiples y compris pour les actes effectués sur la main,
• des actes réalisés dans une unité de réanimation.
Dans ces cas là, le taux d'association est de 75 % pour le 2e acte et les actes suivants.

Lorsqu'il s'agit d'une association avec un geste complémentaire, celui-ci peut être codé et tarifé par un médecin différent de celui qui a réalisé l'acte. Dans tous les cas, il est facturé à taux plein.
Si pour des raisons médicales, et en dehors des actes réalisés dans une unité de réanimation, un médecin réalise des actes à des moments différents (non continus) de la même journée, et qu'il facture ces actes à taux plein, il doit le justifier dans le dossier du patient, tenu à la dis-

Tableau 3 : Les modificateurs retenus et les taux de majoration des tarifs correspondants sont :

- **« urgence »** (nocturne, dimanche et jours fériés) : acte non prévu 8 heures auparavant, réalisé entre 20 heures et 8 heures, le dimanche ou un jour férié, pour une affection ou la suspicion d'une affection mettant en jeu la vie du patient ou l'intégrité de son organisme et nécessitant la mobilisation rapide des ressources humaines et matérielles.
- pour les actes en urgence implicite 11%
- pour les actes non en urgence implicite[1] 32%
  Les horaires retenus pour la définition de l'urgence devront être équivalents à ceux définis dans le cadre de la permanence des soins.
- **« ASA ≥ 3 »** pour les actes d'anesthésie.....20%
- **«âge »**:
- pour les actes dits « chirurgicaux », les actes d'anesthésie « habituelle » et de réanimation :
  - ≤ à 28 jours.....40%
  - > à 28 jours et < à 3 ans.....23%
- pour les actes dits « médicaux » et les actes d'anesthésie « complémentaire »
  - < à 5 ans.....17%
- pour tous les actes
  - > 80 ans.....20%
    (non cumulable avec le modificateur ASA ≥ 3)
- **« antécédent d'intervention chirurgicale »** pour les actes chirurgicaux à visée thérapeutique par abord direct ou par accès endoscopique transpariétal sur un site précédemment opéré par abord direct, depuis plus de 20 jours, ayant subi des modifications tissulaires entraînant un allongement de la durée opératoire de plus de 30 % 30%
- **«indice de masse corporelle ≥ 35 kg / m2 »** pour les actes chirurgicaux par cervicotomie, par laparotomie, par lombotomie ou par abord direct sur la hanche.....30%
- **«bilatéral » :**
  - même mode d'accès ou même technique.....40 %
  - modes d'accès différents (ou en l'absence de mode d'accès, techniques différentes).....75 %
  - actes d'anesthésie (pour acte bilatéral) .....40 %

1. On entend par actes en urgence implicite, les actes qui sont réalisés en urgence pour le patient habituel et dont le score intègre cette notion.

Tableau 4 :
Les taux d'associations retenus sont :

- même mode d'accès ou même technique .....40 %
- modes d'accès différents, ou en l'absence de mode d'accès, techniques différentes ..75 %
- pour les actes d'anesthésie .....40 %
- pour les actes de traitement de polytraumatisme .....75 %
- pour les gestes complémentaires.....100 %

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 19

dispensation des médicaments à l'hôpital

comment encadrer la prescription médicale…sans l'avouer ?

par le Pr Gilles Aulagner, président du SNPHPU

Comme la plupart de nos amis prescripteurs hospitaliers ne le savent sans doute pas, l'exercice pharmaceutique hospitalier est, officiellement, exclusivement consacrés aux patients hospitalisés dans l'établissement, d'où la dénomination archaïque de « pharmacie à usage intérieur » qui définit le Service de Pharmacie de nos hôpitaux.

Un décret était attendu, depuis 1992, afin de légaliser la dispensation de certains médicaments rares, onéreux, à surveillance particulière, innovants ou à financement spécifique, à des patients sortants qui peuvent être traités à domicile, par les Pharmacies hospitalières. C'est ainsi qu'est sorti au Journal Officiel du 16 juin 2004 le décret n° 2004-546 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé. Ce décret a été suivi de décisions du 15 juillet 2004 puis du 27 octobre 2004 suivies de… (vous avez dit harcèlement textuel ?).

Longue fut l'élaboration de ce texte, principalement négocié par les services du ministère de la Santé avec les représentants de l'industrie pharmaceutique et les pharmaciens d'officine avec un triple objectif :

1. Réorganiser les conditions générales de prescription des médicaments identifiés comme devant faire l'objet de restrictions en fonction de la qualification du prescripteur, afin de s'aligner sur une directive européenne. Ce texte a d'abord pour objectifs, et c'est d'ailleurs l'essentiel, d'organiser une restriction de prescriptions d'un grand nombre de médicaments en fonction de la qualité ou de la qualification des médecins prescripteurs. L'aspect rétrocession n'occupe qu'une page sur les cinq occupées par ce décret au Journal Officiel… Mais la communication autour de ce texte a été exclusivement centrée sur la rétrocession. Ce n'est certainement pas un hasard !

2. Modifier en profondeur le statut de nombreux médicaments en classant artificiellement ceux à vocation hospitalière de tous les autres et en libéralisant le prix des médicaments innovants sur la base des prix européens,

3. Limiter le nombre des médicaments dispensés aux malades sortants, par les pharmacies hospitalières, en instituant une autorisation préalable de délivrance ainsi que des listes limitatives, à géométrie variable quant à leur réactualisation. On distingue ainsi des médicaments :

- réservés à l'usage hospitalier
- à prescription hospitalière
- à prescription initiale hospitalière
- à prescription réservée à certains médecins spécialistes
- nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

(les byzantins n'auraient pas fait mieux).

Au moment où le Ministre de la Santé fait reposer une partie de son plan de sauvetage de la protection sociale sur la responsabilisation de tous les acteurs du système, « l'usine-à-gaz » proposée pour dispenser les produits innovants et coûteux est à l'antithèse des objectifs annoncés. En effet, au lieu de promouvoir le « bon et juste usage », ces nouvelles dispositions réglementaires incompréhensibles et inapplicables pour le prescripteur, comme pour le malade, conduisent à une confusion générale, remettant en cause le bénéfice et la confiance que les patients ambulatoires mettaient dans sa relation avec la pharmacie hospitalière, depuis le milieu des années 80.

La dispensation hospitalière externe : une nécessité de santé publique

L'existence de la « rétrocession hospitalière » de médicaments aux patients externes, n'est le fruit, **depuis trente ans**, que de situations conjoncturelles qui ont conduit les Pouvoirs publics à utiliser le service public qu'est l'hôpital, et sa pharmacie en particulier, pour remplir une mission de service public que les autres canaux de dispensation n'étaient pas aptes à remplir, au moins **temporairement**. Le développement de cette pratique n'a aucun motif de se restreindre à l'avenir : les mêmes causes produisant les mêmes effets et les causes (accélération du progrès thérapeutique, pression des malades, multiplication des modes de prises en charges, pression économique de l'exploitation de l'innovation, recherche de la sécurité sanitaire ou principe de précaution, judiciarisation du risque,….) ayant toute chance de se reproduire demain, même si certaines dérives ponctuelles des industriels du médicament, en matière économique, doivent être mieux encadrés.

Un décret et une circulaire difficilement applicable, en pratique

1. Alors que certains produits doivent être obligatoirement dispensés par le seul canal hospitalier, comment peut fonctionner le système si une majorité d'hôpitaux ne présente pas de demande d'autorisation de les distribuer, d'autant plus que les délais de demande d'autorisation sont extrêmement courts dans une période très peu appropriée (date limite de dépôt 16 août 2004 !) et que nombre d'établissements hospitaliers (CHU en particulier) ne voient pas l'intérêt d'une telle autorisation pour une activité qu'ils exercent à la satisfaction générale de longue date.

2. Quel référentiel ? aucun référentiel permettant d'obtenir l'autorisation n'est établi dans ces textes. Il parait nécessaire de préciser que le décret du 26 décembre 2000 sur les pharmacies à usage intérieur et que les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière doivent constituer la base de ce référentiel et qu'il n'est pas utile d'en développer de nouveaux.

3. Quels dispositifs, hormis celui de la pharmacie hospitalière, seront en mesure de communiquer et d'expliquer aux malades le fonctionnement des règles de la nouvelle prescription restreinte ? Nous savons l'effort qu'il a déjà fallu consentir lors de la mise en place des médicaments sous ATU (autorisations temporaires d'utilisation) pour faire comprendre aux malades la justification de cette

nouvelle procédure.

4. Comment assurer la continuité des traitements lors du retour à domicile des malades après leur hospitalisation ? Le médicament réservé à l'hôpital ne pourra plus sortir de celui-ci et les médicaments de prescriptions restreintes qui représentent des marchés marginaux, en ville, ne seront jamais immédiatement disponibles en officine lors de la « sortie du vendredi soir, à 17 heures » !

5. Compte tenu des règles très strictes posées par ce texte, les Caisses primaires d'assurance maladie rembourseront-elles un établissement de soins qui aurait dispensé des médicaments pour des motifs de force majeure ? On connaît le nombre des litiges avec les Caisses primaires pour des motifs de bien moindre importance et des produits bien moins coûteux.

6. La gestion des « listes » dont il est question dans le texte est un réel sujet d'inquiétude (réservée à l'hôpital, dispensable par l'hôpital ou relevant de conditions de prescriptions restreintes). Ne va-t-elle pas devenir un imbroglio incompréhensible ? Elles vont devoir subir des évolutions permanentes et réciproques : il relè-

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 20

verait de l'exploit pour les tenir à jour en temps réel, dans un contexte administratif de publication officielle.
Dans une période où les progrès thérapeutiques explosent et alors que les propositions de prises en charge se diversifient à l'extrême, le décret n'apporte pas de véritables réponses aux problèmes qui se posent, mais en revanche sa publication va générer une confusion telle qu'on en arrivera à regretter la période antérieure qui, bien qu'imparfaite, était assez satisfaisante pour les malades, par sa simplicité. D'ailleurs, à l'heure où nous écrivons ces lignes, les délais de publication que le Ministre s'était lui-même fixés ne sont pas tenus, et pour cause…
Au fait, les technocrates ont-ils un jour pris conscience que les professionnels de santé devaient être au service des patients et non l'inverse ?

La dispensation ambulatoire hospitalière

L'expérience des vingt dernières années de dispensation hospitalière externe nous a appris qu'il y

a deux grandes catégories de patients : ceux qui utilisent la Pharmacie hospitalière comme tout autre fournisseur et qui ne revendiquent que la prise du produit, et ceux qui investissent dans leur traitement, ou dans celui de leurs proches, et qui sont demandeurs d'informations pointues quant au **bon usage** de leur thérapeutique et aux effets secondaires qu'ils souhaitent connaître, voire pallier. On note que cette demande se produit le plus souvent lors des premières dispensations d'un nouveau produit.
Le médecin prescripteur est demandeur de cette prestation de son collègue pharmacien hospitalier, car soit il n'a pas le temps de prodiguer cet accompagnement, soit il ne la connaît pas. En revanche, il sait que dans le domaine des médicaments qu'il prescrit, les protocoles et/ou les règles d'observance auront été correctement précisées à son patient par le pharmacien hospitalier.
Enfin, pour le pharmacien hospitalier, c'est la possibilité de construire le **dossier pharmaceutique du patient**, grâce à la consultation pharmaceutique qu'il propose à ce dernier, lors de la dispensation du médicament, associé éventuellement à une information thérapeutique spécifique et une fiche de suivi.

La primo-dispensation hospitalière

Cette expérience recueillie sur les plus grands sites de dispensation hospitalières externes nous a conduit à prendre ce sujet d'une autre manière : la primo-dispensation hospitalière.
Il apparaît que les points forts de la dispensation hospitalière sont les suivants :

1. la consultation pharmaceutique au patient sortant,
2. la constitution du dossier patient,
3. la disponibilité immédiate post-consultation,
4. la possible relation future entre le pharmacien libéral du malade et l'hôpital.

En d'autres termes, c'est le service rendu spécialisé qui est essentiel et non le canal de distribution qui n'est pas une fin en soi.
Cette donnée est d'autant plus essentielle si l'on veut faire correctement respecter les principes énoncés dans le décret, en matière de prescription restreinte : sans l'explication de texte donnée par le pharmacien hospitalier, il est illusoire de croire que les règles des différentes prescriptions restreintes pourront s'appliquer de la part de nos collègues médecins et seront comprises par les patients.
Rappelons qu'il y a une trentaine d'années, il était fréquent de fournir au patient sortant trois jours de traitement, pour assurer la liaison avec son traitement ambulatoire. Le Budget Global a mis fin à ce système. La T2A pourrait lui redonner vie, grâce à la facturation nominative des séjours et des traitements aux Caisses.

La liberté de choix du patient : le double circuit

Pour le suivi des traitements de ces produits de prescription restreinte, quel que soit le réseau de distribution, on doit éviter le nomadisme : soit une pharmacie hospitalière, soit (et) une pharmacie d'officine clairement identifiée. Le malade indiquera au pharmacien hospitalier, s'il le souhaite, quel sera son pharmacien d'officine référent avec lequel il sera possible d'avoir des échanges professionnels ; notamment de dossiers, voire d'outils de formation adaptés.
Le principe du « double circuit », soit officinal, soit hospitalier, semble le meilleur des systèmes pour répondre aux demandes spécifiques de cette catégorie de patients, à une époque déterminée.

Cas de reconstitution des médicaments anti-cancéreux

Les médicaments cytotoxiques injectables, pour être perfusés au patient, doivent faire l'objet de reconstitution ou de préparation magistrale dans des conditions de sécurité aussi bien pour le patient que pour l'environnement très largement précisées par des Bonnes Pratiques en milieu hospitalier.
De même, l'élimination des déchets de produits particulièrement toxiques fait l'objet d'une réglementation. Des unités de reconstitution de cytotoxiques ont été créées dans la plupart des hôpitaux accueillant des malades cancéreux. **Les malades ambulatoires doivent pouvoir bénéficier de la même sécurité que dans nos établissements tant pour la reconstitution des médicaments cytotoxiques que pour l'élimination des déchets**. Une telle activité de reconstitution peut être assurée soit par des pharmacies hospitalières compte tenu de l'article 16 de la loi de santé publique, soit par des pharmacies d'officine disposant des installations nécessaires.
Les pharmaciens des hôpitaux sont prêts à mettre en place des réseaux ville-hôpital pour satisfaire les besoins des patients ambulatoires. Cette mise en place doit permettre une juste rémunération de l'hôpital public pour ne pas peser sur les budgets de ces établissements.
Des réseaux ville-hôpital peuvent également être développés de façon efficace et pertinente avec les pharmaciens d'officine, y compris dans le cadre de groupements de coopération sanitaire.
Il nous paraîtrait, par contre, inacceptable de voir des firmes privées sans compétence sanitaire s'approprier des missions d'exercice pharmaceutique comme les préparations magistrales au détriment des patients et du budget de la sécurité sociale.

Aspects économiques

En d'autres termes, la première dispensation hospitalière comportera un acte pharmaceutique lourd, le patient choisissant ensuite la pharmacie hospitalière ou d'officine où son dossier pharmaceutique sera transmis. Les dispensations ultérieures permettant au moment du renouvellement une nouvelle consultation pharmaceutique et un suivi du patient en matière de tolérance, d'observance, d'efficacité… La rémunération de l'établissement hospitalier ne doit pas être proportionnelle au prix facturé, mais correspondre à la rémunération d'un véritable acte pharmaceutique. Compte tenu des études qui ont été conduites, nous proposons une **première dispensation facturée à 32 euros par spécialité, les dispensations suivantes étant facturées à 23 euros**.
D'autre part, les dérives de consommation **extrêmement** importantes (+ 60 %) que l'on a pu constater dès la sortie en ville (cf. les exemples de PROGRAF et de CELLCEPT) et qui pèseront de façon importante sur les comptes de la Sécurité Sociale, pourraient ainsi être évitées. Le Ministre escomptait une économie de plusieurs centaines de millions d'Euros grâce au passage en ville des molécules innovantes ; nous pouvons lui prédire dès maintenant que cette projection est erronée et qu'au contraire le déficit n'en sera que plus profond.

Information et Formation des pharmaciens d'officine

A l'heure actuelle, l'industrie pharmaceutique n'apporte aucune information aux pharmaciens d'officine. Il est absolument nécessaire de prévoir, pour les médicaments sortant de la réserve hospitalière, un mode d'information pertinent des pharmaciens d'officine. En liaison avec les syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine, des crédits devront être dégagés pour permettre une formation correcte de ces derniers sur des produits et thérapeutiques de maniement difficile, même celles représentant seulement un petit nombre de malades traités.

En conclusion

Une organisation reposant sur la primo-dispensation hospitalière permettrait d'assurer la sécurité sanitaire et le suivi des patients dans les meilleures conditions de santé publique et de logistique possibles, de respecter le choix des malades et d'assurer un continuum ville-hôpital, tout en entraînant des économies substantielles pour l'assurance maladie.
Il est donc urgent de repréciser un certain nombre de points peu clairs ou qui nécessite explication par une circulaire complémentaire à celle du 14 juin 2004, de sortir des arrêtés d'application permettant cette mise en place et de faire participer réellement les pharmaciens de terrain à l'élaboration des listes en dehors de toute pression qui peut apparaître technocratique. Les deux organisations syndicales représentatives des pharmaciens hospitaliers doivent pouvoir être d'accord sur un tel dispositif.
Enfin, dans une période où l'on réfléchit sur la continuité de la prise en charge des patients et où la barrière ville-hôpital se fissure, pour développer tant l'hospitalisation de jour que le maintien à domicile, tout doit être mis en œuvre dans le secteur pharmaceutique, pour assurer cette permanence et cette continuité attendue par les patients du XX^{e} siècle. ■

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 21

erreur médicamenteuse :
non pas « QUI ? » mais « POURQUOI ? »

par Edith Dufay, pharmacienne, présidente de la CME de l'hôpital de Lunéville et Etienne Schmitt

Malo 12 ans, décédé suite à l'administration d'une dose erronée de 50 mg de morphine injectable... les mots se bousculent : Défaillance, Dysfonctionnement, Danger, Décès. Et puis Débat, Désaveu, Défausse. Mais pourquoi pas aussi Déclaration, Dialogue, Discernement, et... nouvelle Dynamique ?

L'erreur n'est pas un jeu de dés. Elle ne survient pas par hasard, pas plus qu'elle n'est intentionnelle. Pour que survienne un événement clinique redouté, il faut que les protections développées à chaque étape de la prise en charge thérapeutique d'un patient soit n'existent pas, soit échouent.
Aussi la question ne doit plus être «Qui ?» mais «Pourquoi ?» Changer l'approche du problème est plus constructif : cela permet d'éviter que des erreurs et des événements indésirables ne se reproduisent.
Après une série de questions «Pourquoi ?» et dans le cas particulier de Malo, cela pourrait donner le résultat suivant en termes de mesures d'amélioration de l'organisation des soins.
L'expression de la dose de principe actif ne doit pas s'exprimer en pourcentage, source d'interprétation ou de calculs erronés.
Les ampoules injectables doivent être conditionnées dans un emballage unitaire sur lequel est apposé un étiquetage lisible et explicite précisant expressément la dose, le volume et la concentration.
Les dosages pédiatriques de médicaments doivent être mis à disposition des personnels de santé et notamment des infirmières par l'industrie pharmaceutique.
Toute préparation d'un médicament, autre que le simple prélèvement de l'ampoule ou la reconstitution en solution des lyophilisats, est une préparation galénique devant être réalisée par l'équipe pharmaceutique.
Toute préparation galénique doit être contrôlée par un pharmacien.
Certains principes actifs très toxiques ou à index thérapeutique étroit doivent bénéficier d'un double contrôle, infirmier ou médical, avant administration – Digoxine, Insuline, Adrénaline, Morphine, et…. d'autres-.
Tout acte d'administration doit être enregistré par l'infirmière quel que soit le médicament prescrit.
Les procédures de prise en charge thérapeutique en urgence doivent être rédigées, diffusées et maîtrisées par le personnel médical.
Tout personnel exerçant dans un secteur d'activité médical à haut niveau de risque doit bénéficier d'une formation initiale et continue à haut niveau de performance.
Tout personnel intérimaire doit faire l'objet d'attention particulière et en l'occurrence doit avoir accès en permanence à une personne référente ou ressource.
Sommes- nous exhaustifs et pertinents ?
Sur le forum de la profession infirmier – www.infirmier.com – il est dit *«il aurait fallu qu'un seul de ces verrous existe ou résiste pour que cet accident n'ait pas lieu.»* Mandika, Samedi 09 octobre 2004, 1 : 07.
La sécurité est un principe fondamental des soins des patients et une composante essentielle de la gestion de la qualité. Son amélioration suppose un effort systémique complexe pour améliorer la performance, la gestion des risques, les pratiques cliniques et le bon usage du médicament. Pour cela, il faut entre autres, se préoccuper d'éviter les erreurs et les événements indésirables qui leur sont consécutifs, les rendre visibles et atténuer leurs effets lorsqu'ils surviennent. La capacité de notifier les erreurs médicamenteuses ainsi que les événements indésirables, et de tirer les enseignements voulus de l'expérience acquise est encore entraver par une crainte de porter atteinte à la confidentialité des données et la crainte de voir la responsabilité professionnelle engagée.
Certainement un changement de culture nous attend. Il est de l'intérêt des patients, il est de l'intérêt des professionnels de santé d'y contribuer.
Inscrire l'erreur médicamenteuse sur l'agenda sanitaire : à une question d'organisation, ne convient-il pas d'élaborer des réponses collectives ? Comment – et dans quel cadre - assurer en France la gestion des erreurs médicamenteuses (signalement, analyse, évaluation et expertise associée) et développer leur prévention (alertes, recommandations, coordination des services de l'État et des agences) ? Comment le système de santé français pourrait-il parvenir à maîtriser ce risque émergent, s'il ne se donne les moyens de penser - de manière pluridisciplinaire – les outils dont il entend se doter ? Quelles sont les perspectives d'articulation d'un tel dispositif aux niveaux européen et international (OMS) ?
Au regard de ces questions, quelles sont les pistes qu'il convient d'explorer ?
Pour évaluer le risque médicamenteux :

- envisager de conduire des études épidémiologiques appropriées, notamment une étude multicentrique permettant d'établir la prévalence des événements iatrogènes médicamenteux évitables et de la comparer aux résultats des études déjà réalisées dans d'autres pays ;
- à l'instar d'autres risques, l'erreur médicamenteuse évitable – puisqu'elle ne relève pas de la pharmacovigilance – doit faire l'objet d'une veille sanitaire appropriée, à partir des signalements d'erreurs médicamenteuses par les professionnels de santé et par les patients, dans un cadre confidentiel et non punitif, en s'appuyant sur une équipe pluridisciplinaire d'experts maîtrisant la méthodologie d'analyse des erreurs médicamenteuses. C'est à ce défi que le *Réseau Épidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse* (REEM) essaye de répondre depuis 1998.

Pour faire un état des lieux concernant l'organisation des soins médicamenteux :

- établir objectivement la réalité de la situation française par une enquête nationale officielle permettant de connaître l'état actuel de l'organisation du circuit du médicament dans les établissements de santé français ;
- envisager une synthèse étendue des rapports d'accréditation (ANAES), des rapports d'inspection des pharmacies à usage intérieur (DRASS), des projets d'établissement contractés avec les ARH et des mesures budgétaires spécifiquement accordées à la mise en conformité du circuit du médicament à la réglementation.

L'élargissement des missions de l'ANAES par la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (articles L. 1414-1 et L.1414-3-1 du CSP) constitue certainement l'une de ces opportunités.
Pour prévenir les erreurs médicamenteuses :

- se préoccuper des modalités d'information des professionnels de santé sur le médicament, de leur pertinence et de leur efficacité, ainsi que des niveaux d'intervention les plus appropriés. Pour lutter efficacement contre l'erreur médicamenteuse, il est indispensable de doter les régions de centres d'information sur le médicament, gérés par la pharmacie de l'un de leurs établissements de santé et rattachés aux commissions régionales des médicaments et des dispositifs médicaux ou aux observatoires régionaux du médicament ;

- renforcer le respect de la réglementation pour améliorer les performances du circuit du médicament, notamment dans les établissements de santé. Il est démontré que la prévalence des erreurs médicamenteuses est efficacement réduite par la prescription et la dispensation à délivrance nominative des médicaments en présentation unitaire prête à administrer. Appelé *unit-dose drug distribution system*, c'est le standard de pratiques aux États-Unis d'Amérique mais aussi dans certains pays européens, comme les Pays-Bas ou l'Espagne. Ce mode d'organisation du circuit du médicament, le seul qui soit conforme à la réglementation française, apporte la sécurité thérapeutique tout en améliorant sa performance.

Aligner les bonnes pratiques de prise en charge thérapeutique des patients sur les standards internationaux en la matière, permettra d'attendre des résultats comparables à ceux déjà obtenus en matière de sécurités anesthésique ou transfusionnelle.

L'erreur médicamenteuse : un risque bien réel à prévenir et à gérer ! ■

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 23

Suite de la page 17

Gilles MELERE (CH Annecy) MARTIAL MERCIÉ (CHU POITIERS) André MERHEB (C.H.B.S. LORIENT) Jean-Francois MERIENNE (CH Niort) Eric MEROLLA (PH La Palmosa Menton) Catherine MEUNIER (CH Le Raincy Montfermeil) Christophe MEYER (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) Frederic MICHEL (Hôpitaux de lyon) Henri MIGAUD (Hôpital Salengro, CHRU de Lille) François MINET (CHG Libourne) Christelle MINON (C. HURIEZ - CHRU Lille) Myriam MONGUILLON (CH La Palmosa - Menton) Eric MONTBARBON (CH Chambéry) Pascal MONTEIL (CHU Bordeaux) Pierre MONTÈS (CH Saint-Brieuc) Maryse MORICE (CH LE MANS) S MORINIÈRE (CHU Tours) Caroline MOR-MARTINEZ (CH TOURS) Dr MOUGHRIH (CH LENS) Yvon MOUI (CH LE MANS) Dr MOUNAL (CHG Hyeres) Jérôme MOUROUX (CHU Nice Hôpital Pasteur) Anne MOURRÉGOT (CRLC Val d'Aurelle - Montpellier) Jean MOVSESSIAN (CH ANNONAY) Philippe MULLER (Hopitaux Drome Nord) Alain MULLER (CH Angoulême) Yves MYON (CH Charleville-Mézieres) Bachar NAAMANI (Simone Veil Eaubonne) Ali NABI (COULOMMIERS) Alain NAOURI (CH Macon) Ghassan NASHAWATI (CH TARARE) André NAZAC (IMM) Cécile NÉROT (CHRU de REIMS) Richard NICOLLAS (CHU Timone Enfants Marseille) Hervé NIETO (CH Niort) Remy NIZARD (Lariboisière) Urbain NTARUNDENGA (CH Bourges) Emmanuel ODET (CHG de Macon) Berbard OLIVE (CHD Vendée) Hervé OLLIVIER (CH Saint-Brieuc) Pierre ORSONI (CHU Nord MARSEILLE) Claude OTT (SAVERNE) Philippe PAQUIS (CHU Nice) Hervé PARIGI (CH Chambéry) Dominique PATHIER (JEAN ROSTAND) Hervé PAUL (CH Soissons) Valerie PAUTOT (CH Provins) Patrice PAVILLON (CH Etampes) Pierre PECHIKOFF (CH La Ciotat) Isabelle PELISSOU-GUYOTAT (HÔPITAL Neurologique LYON) Michel PENEAU (CHR orléans) Antoine PERDU (C.H. Quimper.) Philippe PERNET (CH Troyes) Philippe PETCHOT (CH des Courses de Maisons-Laffitte) Patrick PEYRAMAURE (CH Senlis) Dominique PEYRAMOND (Hôpital de la Croix Rousse. Lyon) Simon PHIL (CH Ruffec) Olivier PHILIPPE (CH Orange) Laurence PIECHON (CH Nord Marseille) Dr PINCHIM (CH LENS) Benoit PIOT (CHU Nantes) Philippe PIRIOU (Raymond Poincaré GARCHES) Michel POINSARD (CH Auxerre) POLVÈCHE (CH Saint Philibert LOMME) Michel PONET (CHI Créteil) Jean Roger PONTAILLER (CHU de Bordeaux Hop. Pellegrin Enfants) Bernard PORTAL (CH Bourges) Gael POTARD (CHU Brest) Jean-Yves POTIER () Marc POUPART (CHU Lyon Croix Rousse) Bahman POURJAMASB (CH Saint Camille Bry sur Marne) Regis QUANQUIN (CH MONTELIMAR) Stéphane RAMIREZ DEL VILLAR (CHU Bordeaux) Didier RAOU (CH ROANNE) Rachid REBIAI (CH Louis Pasteur de Cherbourg) Xavier RÉBILLARD (Clinique Beau-Soleil - Montpellier) Jean REGIS (Timone Assistance Publique Hôpitaux de Marseille) Dominique RENARD (CHG de BEAUVAIS) Arielle RENAUD-GIONO (CH ST Brieuc) Philippe REVELIN (CH ROANNE) Yves REYNIER (CHU NORD MARSEILLE) Gerard RICHARD (C.H.B.S. LORIENT) A. RICHET () PHILIPPE RIDEREAU (CHU Angers) Gérard RIDOUX (CHG Montbéliard) Ludovic RILLARDON (Beaujon) Didier RIO (CH Bretagne-Atlantique, VANNES) Philippe RIVALAN (CH Pontivy) Michel ROBERT (CHR orléans) Christian ROBERT (CH de Bigorre) O ROCHE (Necker) Jacques ROCHIGNEUX (CH St Joseph-St Luc LYON) Stéphane ROMAN (CHU Timone Marseille) Philippe ROTH (CHU Lyon - Edouard Herriot) Gérard ROYER (CH Meaux) Benoit ROZENBLUM (CH Longjumeau) Claude RUNSER () Georges SAAD (CH ETAMPES) Alexandre SABOORI (CH Havre) Khiemkhom SADAKHOM (CH Lannion) Mohammed SAFRAOUI (CH Gonesse) Naima SAIDANI (CH-SimoneVeil) SAIKELY (CH de Provins) B SAMARCQ (CH Charleville Mezières) Francois SAN GALLI (CH PELLEGRIN - Bordeaux) Mario SANGUINA (CH Creil) Danièl SANGUY (C.H.B.S. LORIENT) Nicola SANTELMO (CH Avignon) Gérard SASSOUST (HÔPITAL Pellegrin Bordeaux) Alain SAUDEMONT (CHRU Lille) Samir SAYEGH (CH Melun) Mohamed SBAI-IDRISSI (CH S VEIL) Bernard SCHLATTERER (CH Saint Roch - Nice) Driss SEBBAR (CH saint brieuc/CH paimpol) Adnan SEDDIK (CH Montceau) Alain SEGHIR (CH Louis Pasteur Cherbourg) Bruno SÉGUI (CHIBT de SETE) Walid SERHAN (CH Chartres) Valérie SERRA-MAUDET (CH du Mans) Patrick SIMON (CHRU Strasbourg) Mathieu SIMONNET (CLINIQUE MALARTIC OLLIOULES) Denis SINARDET (CHU Clermont-Ferrand) Jacek SOBIERAJSKI (CHBT Sete) Gérard SOLOVEI (CH Charleville-Mezieres) Charles SON (CH Etampes) Bruno SOUCHERE (CH Edouard Herriot) Jacques SOUDANT (Pitié-Salpêtrière) Yves SOULIER (ch-simone Veil) Olivier SPARFEL (Quimper) Laurent SUBIGER (CH BELFORT-MONTBELIARD) Abelhafid TALHA (CHU Angers) Hossein TAVASSOLI (CH Chateaurox) Luc THOMAS (CHU Lyon) Philippe TOPART (CHU Brest) Christian TORT (CH Avignon) Christophe TOTH (CH Avignon) Gilles TOUATI (CHU Amiens) Patrick TOUSSAINT (CHU AMIENS) Adamou TOUTA (Henri Mondor) Samir TRIKI (CH Montlucon) Jean-Robert TUBIANA (CHG Elbeuf) Frédéric TURLIN (C.H.B.S. LORIENT) Claude VACCA (CH St Joseph-St Luc LYON) Christophe VACHER (CHIBT de SETE) CHARLES VANOUDENHOVE (CHG Perpignan) Laurent VASTEL (Cochin) Arthur VEIL-PPICARD (CH Simone Veil - Eaubonne) Christian VERAIN (CH Beaune) Michel VEYRIERES (CH Pontoise) Jean-Rodolphe VIGNES (CH Pellegrin, Bordeaux) Michel VIX (CHU Strasbourg) Benoît VOGT (Necker) Guy VORBURGER (CH Saverne) Delphine VOUILLAUME (CH St Joseph-St Luc LYON) Dr WATINE (CH LENS) Jean-Marie WIHLM (CHU Strasbourg) C. YAACOUB (CH Cornouaille) Didier YAFFI (CHR Orléans) Mohamed ZAAF (CH Etampes) Bernard ZORLINDEN (CH Belfort Montbéliard)

etc..etc..

Déchets

Protection de la santé et de l'environnement, optimisation des coût: tels sont les enjeux de la gestion des déchets à l'hôpital. *« Cette question est aussi du ressort des pharmaciens, bien sûr, puisqu'ils ont la charge d'assurer le circuit complet des médicaments et des dispositifs médicaux stériles mais elle concerne également les directions des hôpitaux et des structures telles que les CLIN et les CHST qui ont la responsabilité de mettre en place les procédures adéquates et de veiller à leur application »* explique le Pr Philippe Arnaud.
De façon triviale, une partie de la question peut se résumer ainsi: les agents hospitaliers doivent perdre la mauvaise habitude de jeter de façon indifférenciée les produits dans les éviers et les poubelles. Depuis plusieurs années, les hôpitaux ont certes mis en place des procédures répondant aux nouvelles contraintes de la législation en la matière, mais le geste du tri sélectif est encore loin d'être systématique. Autrement dit, il faut faire connaître et partager les procédures qui distinguent les filières adaptées à chacun des produits. Parmi les produits qui n'ont pas leur place dans la poubelle « ordinaire » des déchets ménagers, on peut citer les solvants, les médicaments identifiés comme à risque (comme les anti-cancéreux, certains antiviraux, certaines hormones…) ou encore les pace-maker, sans parler des appareils (pompe, etc.) qui rentrent dans une logique du recyclage.
On l'a dit, il s'agit d'abord d'une question de sécurité et de respect de l'environnement dans une logique de développement durable. *« A cet égard, tout le monde garde en tête l'exemple du mercure qui est heureusement derrière nous »* rappelle le Pr Arnaud. Il en est de même pour certains produits dangereux qui doivent faire l'objet d'une procédure de destruction spécifique dans des incinérateurs agréés à haute température pour éviter le rejet de fumée toxique dans l'atmosphère. Dans un autre registre, on connaît le danger que peuvent représenter les aiguilles pour le personnel de nettoiement. *« Ce personnel est employé le plus souvent par des sociétés privées, et s'il est mis en danger par des aiguilles qui ne respectent pas le circuit normal, ces sociétés privées peuvent mettre en cause la responsabilité des directions hospitalières »* prévient le Pr Arnaud.
Ce risque met aussi en lumière un autre enjeu, celui d'optimiser les coûts du traitement des déchets*: « ceux-ci pouvant varier de un à dix selon les filières, on comprend tout de suite l'intérêt de voir les agents agir avec discernement »* souligne Philippe Arnaud. Cet argument ne devrait pas laisser insensible les « décideurs ». Le fait est qu'il résonne comme une raison supplémentaire en faveur d'un effort collectif autour du mot d'ordre suivant: « le bon produit dans la bonne filière au juste prix ».

* Sous le titre La gestion des déchets médicamenteux à l'hôpital, cette brochure fait le tour de la question en huit chapitres et une trentaine de pages. Elle est diffusée par Bristol-Myers Squibb.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 24

une lettre de Philippe Douste-Blazy au président du SNGC

Monsieur le Président,
Vous avez bien voulu me faire part de vos inquiétudes sur la situation de la gériatrie en France et plus généralement sur la mise en place de la nouvelle organisation hospitalière, et je vous en remercie.
Sur le second point, tout d'abord, il me semble que la vaste concertation débutée au printemps 2003 avec l'ensemble des représentants du monde hospitalier, suivie d'une véritable négociation avec les organisations syndicales, a permis d'aboutir à un projet de texte législatif équilibré, permettant de donner à chaque établissement les moyens de mieux adapter son organisation aux logiques médicales de prise en charge des patients. Le support choisi pour la mise en oeuvre de ce texte lui garantit de conserver cet équilibre.
Par ailleurs, le comité de suivi de la gouvernance poursuit activement sa participation à l'élaboration des textes d'application réglementaire, qui permettront rapidement de préciser les modalités pratiques de mise en oeuvre de cette nouvelle organisation.
Concernant la place de la gériatrie à l'hôpital, ensuite, je partage avec vous la nécessité absolue d'un développement rapide et de grande ampleur des prises en charge de « court séjour gériatrique ». Ce développement a trop tardé, en partie au vu d'une insuffisante reconnaissance financière de cette activité.
La mise en oeuvre de la Tarification à l'Activité est une chance à saisir pour nous permettre de pallier cette insuffisance. C'est pourquoi j'ai donné instructions, aujourd'hui même, à la Mission Tarification à l'Activité et à la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, de me proposer dans les meilleurs délais, en concertation avec les acteurs concernés, une solution technique permettant de valoriser de façon incitative l'activité de court séjour gériatrique.
Conscient du besoin d'anticiper l'effet du vieillissement de la population sur les prises en charge hospitalières, et en vous remerciant pour la constance de votre engagement au service de vos patients et de nos hôpitaux, je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Philippe DOUSTE-BLAZY

PMSI ET T

inadapté s pour les p

par le Dr Jean- Marie Vetel, président du syndicat national de

Depuis 10 ans les gériatres manifestent leur hostilité au PMSI, tant en ce qui concerne le « vieux » PMSI de court séjour que le plus récent PMSI soins de suite.

L'arrivée de la T2A reposant sur la même philosophie est tout aussi inquiétante mais elle va plus loin puisqu'elle voudrait lier mécaniquement groupes homogènes de séjours et finances de l'hôpital ou des cliniques, avec le risque majeur que les retombées financières sur chaque pôle soient directement liées à la production de points ISA de chacun.
Le Ministère s'en défend, mais comment pourrait-il empêcher de telles pratiques qui existent déjà ?
Si on revient sur les effets du PMSI sur la répartition budgétaire on ne peut que constater que dans les faits les fameux rééquilibrages budgétaires entre régions et hôpitaux ont été extrêmement marginaux (en dépit de toute cette gigantesque et fort coûteuse technologie informatique, car les intérêts politiques locaux ont été bien plus puissants que les points ISA pour s'opposer au changement).
La montagne aurait-elle finalement accouchée seulement d'un souriceau et encore mal formé ?
Quoi qu'il en soit, PMSI ou T2A, ces indicateurs de répartitions seront plus ou moins précis et justes mais leur objet reste uniquement la répartition de l'ONDAM… et si l'ONDAM est insuffisant…

Le PMSI un « war game » parfait… sauf pour les personnes âgées !

Pourquoi cet outil est-il si mal reçu par les gériatres ? Pour de nombreuses raisons.
En exergue, qu'on ne nous dise pas que nous refusons la transparence, nous souhaitons simplement qu'on nous évalue avec des outils pertinents pour la population que nous prenons en charge. Nous voulons des outils simples et de routine et non de quasi « recherche » à faire en routine !
Sur le terrain, nous pouvons constater (et c'est là que le corps gériatrique est en première ligne), que dans des services déjà sous-médicalisés nous consacrons des temps de plus en plus prohibitifs à ces codages de plus en plus savants et quasi-professionnels. Ces activités viennent se surajouter à toutes nos autres tâches, elles aussi en augmentation, avec pour corollaire la diminution du temps médical au lit du malade.
Notre agacement pour ne pas dire notre exaspération est majorée par la grande ignorance que manifeste la CIM 10 (la bible du codage, dictionnaire d'une dizaine de centimètres d'épaisseur) à l'égard de nombreuses problématiques spécifiquement gériatriques (ont voit ainsi que mondialement il existe un grand désintérêt pour les personnes âgées de plus de 80 ans dont les pathologies et leurs formes cliniques sont souvent royalement ignorées).
On comprend donc la rage ou le désespoir du gériatre qui feuillette désespérément des pages de bible (ou heureusement du thésaurus qu'il s'est constitué) pour voir comment il pourrait décrire au mieux la personne âgée polypathologique dont il s'est occupé et surtout lorsqu'il a enfin trouvé les diagnostics qui semblent correspondre le mieux ou le moins mal, à trouver la meilleure permutation de ceux-ci afin d'espérer la meilleure production de points ISA en privilégiant successivement telle ou telle pathologie dite « principale » : « je mets l'escarre sacrée ou la pneumopathie ou l'insuffisance cardiaque ??? » drame cornélien.
On voit donc la gymnastique intellectuelle à laquelle doit s'astreindre le gériatre pour déterminer le meilleur diagnostic principal du séjour et les comorbidités qui vont peut être faire changer de GHM, fameuses comorbidités associées sévères ou CMAS à ne rater à aucun prix qui vont booster ou non les points ISA, on est ici non plus dans la médecine mais en plein « war game » !
Rappelons également que la valorisation ISA ne tient aucun compte de l'importance des activités soignantes liées à la perte d'autonomie, ici seule la maladie compte, une pneumopathie est une pneumopathie à prix unique de 7 à 97 ans. Nous savons pourtant tous, qu'en matière de charge de travail, la pneumopathie à 97 ans est beaucoup plus lourde eu égard à la perte d'autonomie associée, que chez un adulte jeune pré-

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 25

MSI ET T2A :

té s pour les personnes âgées

e Vetel, président du syndicat national de gérontologie clinique, CH Le Mans

sentent la même pathologie. On nous promet que ces actes non médicaux seront inclus dans le futur dans la CCAPS (classification complémentaire commune des actes de santé) le « war game » se complexise encore !

Hélas, nouvel avatar qui a trait à la philosophie même du PMSI court séjour, celui-ci ne valorise en points ISA le patient que le jour de sa sortie. Malheur donc à ceux qui ont de longues durées de séjour.
A la fin de l'année les services à longue DMS n'auront donc qu'une production totale de points ISA dérisoire par rapport au brillant cardiologue où autre spécialiste dit « pointu », qui bénéficie de durées moyennes de séjour de 3,5 jours.
Comment s'étonner quand est ensuite énoncé annuellement le hit parade des scores ISA de chaque service, que le gériatre déteste cet outil qui le voue à tous les coups à la vindicte de la collectivité médicale et donc à la stagnation voire au retrait de postes de PH pour insuffisance de production ISA !
Nous savons tous que demain cela aura des répercussions immédiates sur les budgets de chaque pôle… ceux qui disent le contraire nous font sourire, la fameuse « mission de service public » aura bon dos, comment empêcher ces pratiques ? en disant que c'est très vilain ?

Une couche de plus avec la T2A

Sur le terrain déjà miné du PMSI voilà que s'annonce la T2A pour laquelle il n'est d'ailleurs question ni de concertation, ni de négociation. C'est ainsi et ce sera.
A la dotation globale va progressivement se substituer un financement à l'activité en plusieurs enveloppes (financement complet comprenant donc notamment les budgets d'investissement, de fonctionnement et financiers avec donc intégration des déficits acquis) d'importances relatives, différentes selon le type et la taille des établissements :

- une enveloppe liée à l'activité MCO (PMSI, forfaits dont urgences, médicaments et dispositifs médicaux coûteux),
- une enveloppe liée au SSR et/ou à la psychiatrie,
- une enveloppe pour les mesures nouvelles,
- une autre enfin pour les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

Au **niveau national** les chiffres de répartition budgétaires sont actuellement : MCO T2A : 84,57 %, MIGAC : 3,63 %, SSR : 5,72 %, Psy : 5,77 % HAD : 0,28 %.
La substitution va se faire progressivement de 10 % par an afin d'aboutir à un financement total par la T2A dans 10 ans.
Le financement des activités hospitalières sera élaboré au forfait par patient auquel correspondra un Groupe Homogène de Séjours (ou un groupe homogène de Sous ?) se substituant au Groupe Homogène de Malades. Chaque Groupe Homogène de Séjours est censé avoir un tarif national avec différents correctifs. Parfait, et les personnes âgées là-dedans ? Tout ce système repose encore, outre sur la codification PMSI dont nous avons vu plus haut les immenses défauts, sur une codification supplémentaire de tous les actes médicaux pertinents effectués (ECG, EEG, Scanner, endoscopie etc). Malheur à ceux qui ne font pas ou peu d'actes, malheur aux « intellectuels », bref nous entrons dans la comptabilité analytique par patient durant tout son séjour. Encore un tout petit peu plus de lourdeur chronophage par rapport au PMSI et vous aurez compris pourquoi les gériatres voient d'un œil encore plus inquiet cette nouvelle invention.
Par ailleurs, reste le problème des consultations fort longues en gériatrie (5 à 7 par après midi, ici ce n'est pas de l'abattage), des hôpitaux de jour qui devraient être financés selon les mêmes principes mais avec des outils qui apparemment aujourd'hui ne sont pas encore ni créés, ni au point, on tremble, que va-t-on encore nous sortir ?
Reste encore le fourre-tout des MIGAC regroupant le financement des activités d'enseignement, de recherche, des réseaux, de la qualité de soin, des missions transversales, des contrats d'objectif, des équipes mobiles de gériatrie. Bref, les gériatres comme beaucoup d'autres, souhaiteraient que le MIGAC soit très important, et inclut un grande part de leurs activités. Pas de chance, il semble que le Ministère de son côté n'espère qu'une chose, c'est que le MIGAC soit le plus faible possible ! (cf. les répartitions données plus haut).

En conclusion

Le plan hôpital 2007 nous inquiète déjà avec son volet « gouvernance » (dans lequel les gériatres ne savent pas à quelle sauce ils seront mangés et s'ils garderont au non les rênes et l'éthique de leurs services ou si le court, les soins de suite et le long séjours seront impitoyablement tronçonnés. Le volet organisation financière de ce même plan Hôpital 2007 apparaît chargé aussi de son lot de grandes inquiétudes concernant tant le surcroît de travail administratif qu'il va générer que les conséquences financières sur les pôles de personnes âgées.
Les gériatres voient surtout que la course à la Durée Moyenne de Séjour va concerner toujours plus les services de court séjour de toutes spécialités, et que cela risque de conduire à des attitudes inéthiques voire à des maltraitances, au sens propre comme au figuré, vis-à-vis des personnes âgées qui risquent d'être « sorties et vite » des services de court séjour pour faire plaisir à Saint-points ISA.
Les services d'aval vont ainsi durement souffrir car faute de pouvoir faire sortir les personnes âgées en ville, du fait de l'immense déficit National des différentes structures, d'aides et de soins et d'EHPAD, ce sont les services de soins de suite gériatriques qui assument déjà et assumeront encore plus et de plein fouet cette nouvelle pression en se voyant adresser « de force » des personnes âgées encore aiguës, dont souvent l'ensemble des investigations n'est pas terminé et dont l'état de santé n'est objectivement pas compatible avec les moyens dont disposent les services de soins de suite.
L'hôpital est de moins en moins adapté à la prise en charge des personnes âgées, il va pourtant falloir qu'elles et leur famille s'y fassent ! En ce qui nous concerne, nous aurions préféré que l'hopital s'adapte aux besoins des citoyens. Comment s'étonner de plus et c'est beaucoup plus grave, que les personnes âgées, où qu'elles atterrissent, ne soient désormais encore plus stigmatisées qu'auparavant car si elles mobilisent beaucoup de moyens elles rapportent fort peu de points ISA aujourd'hui, et demain « d'Euros T2A ». A fortiori si elles ont le mauvais goût de jouer les « bed-blockers » quelques semaines… Cela faisait récemment la une du *« Point : Les personnes âgées indésirables à l'Hôpital ! »* ? ■

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 26

Temps de travail :
les nouvelles propositions de la Commission Européenne

Dans son rapport adopté le 11 février 2004, le Parlement européen n'était pas tendre avec la commission européenne ! Depuis, celui-ci a donc fait de nouvelles propositions...

La Commission Européenne (voir n° 26 Officiel santé) a présenté son rapport sur les révisions de la directive CE/104/93 concernant 3 points : la durée de la période de référence permettant de calculer la moyenne des 48 heures hebdomadaires, la définition du temps de travail notamment pendant les gardes, l'utilisation de l'option d'opt-out.
Le Parlement constate, déplore, souligne, et regrette en résumé que la commission n'est pas pu présenter une étude approfondie sur les effets des arrêts de la Cour[1] dans les États membres ou trouvé des solutions transitoires et lui demande de ne pas basculer dans la « renationalisation » de la directive européenne sur le temps de travail.
Il demande la suppression pure et simple de l'option de renonciation permettant de travailler au-delà des 48 heures en insistant sur le fait que la santé et la sécurité des travailleurs, ainsi que la conciliation de la vie familiale et de la vie professionnelle, ne doivent être soumises à aucune considération de nature économique, tel que cela est défini par la directive 93/104/CE.
Il insiste pour que la Commission engage une procédure d'infraction à l'encontre du gouvernement du Royaume-Uni, ayant abusivement exploité et dévoyé la possibilité de renonciation. Il cite au préalable la France pour s'être engagé dans cette procédure de renonciation pour les professions de santé, « ce qui est contraire aux intentions de la directive, étant donné que la procédure de renonciation était seulement destinée au Royaume-Uni ».
Enfin, il demande à la commission de prendre une position claire et de faire des propositions concrètes concernant les points de révision.
Depuis, la Commission a planché, et propose, après consultation des partenaires sociaux, une directive au parlement le 22 septembre 2004, étayée par un addendum de 54 pages sur une évaluation d'impact.
Ces propositions portent sur :

1. définition du temps de travail : sans changer la définition du temps de travail et du temps de repos, il serait inséré 2 notions supplémentaires : temps de garde et période inactive du temps de garde. Le temps de garde couvre la période où le travailleur a l'obligation de demeurer sur son lieu de travail.

2. temps de garde (nouvel article) : les périodes inactives du temps de garde ne sont pas du temps de travail, à moins que la loi nationale, une convention collective ou un accord entre partenaires sociaux ne stipule le contraire. Pour ce qui est des périodes pendant lesquelles le travailleur exerce ses fonctions, elles doivent être considérées entièrement comme du temps de travail au sens de la directive.
- « 1bis. « temps de garde » : période pendant laquelle le travailleur a l'obligation d'être disponible sur son lieu de travail afin d'intervenir, à la demande de l'employeur, pour exercer son activité ou ses fonctions.
- 1ter. « période inactive du temps de garde » : période pendant laquelle le travailleur est de garde au sens de l'article 1bis, mais n'est pas appelé par son employeur à exercer son activité ou ses fonctions. »

3. La période de référence reste de 4 mois, avec possibilité de l'étendre à un an, sous réserve de la consultation des partenaires sociaux.

4. **Repos journalier** : l'article est ainsi libellé « périodes de repos journalier et hebdomadaire de, respectivement, 11 heures consécutives par période de 24 heures et de 24 heures plus les 11 de repos quotidien pour chaque période de sept jours ».
Dans le cas de **dérogation**, en principe, un repos compensateur doit être accordé aux travailleurs et l'article est ainsi modifié « à condition que des périodes équivalentes de repos compensateur soient accordées aux travailleurs concernés dans un délai raisonnable qui ne peut être supérieur à 72 heures ».
1. Clause de renonciation (opt-out) : la possibilité de déroger à la durée maximale du temps de travail devra être autorisée par une convention collective ou un accord conclu entre partenaires sociaux au niveau adéquat (sauf si cette représentation n'existe pas). Cependant, l'accord individuel de l'employé reste toujours nécessaire et donné par écrit. Cet accord ne peut être demandé à l'embauche, ni pendant la période d'essai. Sa durée est limitée à un an renouvelable, le nombre d'heures maximal est fixé et la tenue des registre est obligatoire. Cette dérogation concerne également les médecins en formation, dans les mêmes conditions.

Le Parlement et le Conseil européens n'ont pas encore donné leur réponse sur cette proposition de modification. Ils étaient l'un et l'autre pour la suppression de l'option de renonciation, allant à l'encontre d'une embauche accentuée sur le plan européen, d'une harmonisation de la vie professionnelle et de la vie familiale et de l'accès à l'emploi des femmes. Ils ne voyaient pas l'intérêt de modifier les périodes de référence, sauf pour certains secteurs (pêcheurs de haute mer et offshores par exemple) qui peuvent bénéficier de dérogations.
La définition du temps de garde entrait, comme l'avait dit la Cour européenne, dans celle

TEMPS DE TRAVAIL

la position du ministre de la santé
(un courrier au président de la CMH)

Monsieur le Président,

Vous avez eu connaissance d'une proposition de modification de la directive 2003/88 CE concernant certains aspects de l'aménagement du temps de travail.
Ce projet qui émane de la Commission des Communautés Européennes répond aux dispositions de la directive elle-même qui prescrivait à partir du 23 novembre 2003 le réexamen d'un certain de nombre de dispositions.
Il s'agit de la première phase d'un long processus d'informations et de consultations des différents Etats, ce qui ne préjuge en rien des textes qui pourraient être adoptés à l'issue de ces consultations.
La réglementation mise en œuvre en France quant à l'organisation de la continuité des soins dans les établissements hospitaliers continue, bien entendu, à s'appliquer.
J'ajoute que la réglementation européenne constitue en tout état de cause la base minimum de droit applicable dans chaque Etat, lequel peut toujours adopter des dispositions plus favorables.
Il m'a paru utile de vous rappeler ces données.
Je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Philippe DOUSTE-BLAZY

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 27

du temps de travail et le Parlement ne voulait pas entendre de considération économique allant contre la protection du travailleur. Mais il a demandé un travail d'évaluation dont la commission s'est acquittée.

Quel impact ?

• La modification de l'article 1 insérant une définition du temps de garde va bien évidemment relancer la polémique de la rémunération des gardes. Si le 1bis dit que la garde correspond à l'obligation d'être disponible sur son lieu de travail afin d'intervenir à la demande de l'employeur, il n'exclu donc pas la possibilité d'attendre cette demande en salle de garde ou au fond de son lit, à l'hôpital. Mais le 1 ter dit exactement l'inverse : le médecin est bien de garde, mais inactif. On oublie la disponibilité pour passer à la fonction. C'est une astreinte sur place ! N'oublions pas tout de même qu'une garde de 14 heures est considérée comme 2 demi-journées…

• Le repos compensateur ne remet pas en question le repos de sécurité, puisqu'il fait référence aux non prises de repos dans le cadre d'une journée de travail. Plus exactement, à chaque jour travaillé doit succéder un repos minimum de 11 heures et chaque semaine (période de 7 jours) doit être pris un repos de 11 + 24 heures en continu, en principe le dimanche. Il est possible de déroger à cette obligation dans la mesure où le repos non pris est récupéré dans un intervalle de 72 heures (3 jours).

• L'option de renonciation concerne le temps additionnel non récupéré, qui doit être contractualisé avec un quota limite clairement stipulé. Ce contrat, pour les titulaires comme pour les contractuels, est de 1 an maximum, renouvelable. En aucun cas il ne peut être obligé. Pour les contractuels, les gardes non intégrées dans le temps de travail doivent donc faire l'objet d'un avenant annuel à leur contrat de travail, ce qui est théoriquement déjà le cas, bien sur.

Mais attendons la réponse du parlement. Donc, a suivre… ■

l'évaluation des compétences professionnelles des métiers de la santé

par le Pr Yves Matillon et le Dr D. le Bœuf

A la demande du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées, du ministre de la jeunesse, de l'éducation nationale et de la recherche, les modalités d'évaluation de la compétence professionnelle des différents métiers de la santé font l'objet d'une mission confiée à Yves MATILLON. La mission initiée en janvier 2003 a rendu ses premières conclusions et a été prolongée depuis janvier 2004. Cette mission concerne les professionnels de santé sur l'ensemble de leur exercice et activité (salariée/libérale ; hospitalier/ambulatoire ; Public/Privé).

L'intervention des professionnels de santé repose sur un système organisé en référence à la qualification

Le critère juridique retenu par le législateur pour légitimer une « atteinte à l'intégrité physique des personnes par les professionnels de santé » est celui de la qualification liée à l'obtention d'un diplôme.
Le code de santé publique définit les professions de manière générale en fonction des actes professionnels que celles-ci peuvent accomplir. Ceux ci sont ensuite précisément fixés, dans le cadre des règlements. Cette fixation par le règlement permet une certaine souplesse dans l'évolution des actes possibles, dans le respect des définitions générales fixées par la loi.
Au centre de la construction se trouve la profession médicale, les compétences des autres professions étant construites comme des dérogations au monopole médical, protégé par l'exercice illégal de la profession.

La notion de compétence participe directement au développement d'une politique ambitieuse d'amélioration continue de la qualité et de l'efficience des soins

La notion de compétence est définie, de manière générale en première intention, dans cette perspective, comme « la mise en œuvre d'une combinaison de savoirs (connaissances, savoir-faire, comportement et expérience) en situation »
Cette notion émerge de façon explicite pour les professionnels de santé à partir de 1996 à l'initiative de la communauté européenne comme l'ensemble des *« caractéristiques individuelles (connaissances, aptitudes, et attitudes) qui permettent à une personne d'exercer son activité de manière autonome, de perfectionner sans cesse sa pratique et de s'adapter à un environnement en mutation rapide (…) ».*
Cette définition est reprise, en tout ou partie, dans les rapports publiés en France depuis 1998 sur ce sujet.
La notion de compétence s'inscrit au cœur des évolutions professionnelles. Elle concerne à la fois la notion de métiers, le contenu des formations initiales et continues, les modalités de gestion des ressources humaines et le développement de l'innovation. Dans cette perspective, la compétence et la finalité de sa gestion doivent être négociée et son contenu doit être public (rôles des organisations syndicales et des représentants de la profession). Elle donne ainsi des repères, aux individus et aux organisations, fondés non plus sur des caractéristiques fixes mais sur un savoir-faire opérationnel validé de façon régulière.
Un premier accord sur les éléments constitutifs de la compétence a été retenu par l'ensemble des acteurs auditionnés : la compétence d'un professionnel repose sur l'obtention du diplôme initial, la mise en œuvre d'une formation continue, une activité professionnelle, et un mécanisme de mise en œuvre de revue par les pairs régulier (EPP) s'il existe.

La notion de compétence est aujourd'hui un concept émergent et structurant, de haute importance sociale et manageriale

Cette culture commence à émerger dans le monde hospitalier en particulier au sein des direction des ressources humaines.

L'évaluation de la compétence peut permettre d'apporter des réponses fiables, à de nombreux problèmes rencontrés aujourd'hui dans le système de santé notamment en matière :
• D'optimisation des ressources pour les établissements et les professionnels de santé
• De régulation des démographies professionnelles et de reconnaissances professionnelles (adaptation à l'emploi, évolution des métiers et passerelles entre les métiers)
• De mise en œuvre de la Validation d'Acquis de l'Expérience instituée par loi de Modernisation sociale du 17 janvier en 2002 (La reconnaissance de la compétence des professionnels nécessite d'évaluer cette compétence en intégrant les acquis de l'expérience).
• Et donc de performance de l'offre de soins.
Aujourd'hui les réflexions menées pour résoudre les problèmes posés par l'emploi et la démographie des professionnels dans le domaine de la santé proposent des dispositifs « localisés » et « segmentés » : actuellement personne n'est en mesure de prendre en compte toutes les conditions d'exercice d'un segment ou d'une branche professionnelle (quel qu'il ou elle soit) en santé.
En effet, les métiers exercés par les professionnels de santé se pratiquent souvent de manière transversale sous couvert d'« emplois » différents. Ils correspondent, néanmoins, à un seul et même métier soignant qu'il convient de définir dans sa globalité.
La prise en compte des métiers de la santé dans leur globalité est un préalable méthodologique indispensable à la mise en place d'un dispositif d'évaluation des compétences professionnelles. De cette vision

Suite page 58

éditorial

Le Cancer en France à l'aube du XXIe Siecle

Professeur Thomas TURSZ

Directeur Général de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif

Président de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

Depuis le 14 juillet 2002 et l'annonce du Plan Présidentiel, on parle beaucoup du cancer dans notre pays : c'est bien, et les cancérologues ne peuvent que s'en réjouir. Parallèlement, les états généraux des patients, organisés par le Ligue Nationale Française contre le Cancer ont donné la parole aux malades. On ne la leur reprendra pas. On parle donc maintenant aussi des cancéreux ; il était temps. Par contre on parle peu de la cancérologie, discipline aux contours imprécis et souvent considérée comme peu lisible, fragmentée et cloisonnée.

I – Situation du problème : le Cancer en 2004

Le cancer est aujourd'hui un véritable fléau avec 10 millions de cas nouveaux et 6 millions de morts chaque année dans le monde. Les cancers les plus fréquents sont ceux du poumon et du tube digestif. Si des progrès considérables ont été réalisés dans les 30 dernières années dans la prise en charge et le traitement du cancer, les inégalités restent majeures, entre pays riches et pays pauvres d'une part et à l'intérieur des pays riches, d'une région à l'autre. Les taux de survie sont corrélés à la situation économique des sujets atteints et au type de prise en charge (incluant ou non l'existence de programmes de dépistage et de diagnostic précoce).

En France, le problème est majeur avec 240 000 nouveaux cas par an et 140 000 morts chaque année. Au cours des dix dernières années, 5 Français sont morts du variant de la maladie de Kreutzfeld-Jacobs (vache folle), 12 000 du Sida, 80 000 d'un accident de la route et 1 500 000 d'un cancer. La France reste un des pays où l'incidence du cancer continue d'augmenter alors que la mortalité ne diminue que faiblement et de façon récente. Ceci est lié au problème du tabac ; le cancer du poumon, pratiquement inexistant chez les femmes dans les années 60 est devenu chez elles la 3e cause de mortalité par cancer, alors qu'il reste le premier tueur par cancer chez l'Homme. Les pays qui ont adopté une réelle stratégie "offensive" contre le tabac sont les seuls qui observent depuis 10 ans une réduction de mortalité par cancer. Les entreprises productrices de tabac, considérant probablement qu'à moyen terme elles ont déjà perdu la partie aux USA et en Europe du Nord, développent actuellement une politique agressive dans le sud de l'Europe et le Tiers Monde : cette politique aura des conséquences majeures en terme de Santé Publique dans 20 – 30 ans.

Actuellement, 2/3 des hommes qui meurent d'un cancer, meurent d'un cancer directement en relation avec le tabac.

On guérit aujourd'hui 70 % des enfants (1 % des cancers), 60 % des femmes (elles peuvent bénéficier du dépistage pour les cancer du sein et du col de l'utérus) et seulement 30 % des hommes ayant un cancer. Ceci veut dire que chaque année, 130 000 personnes sont guéries de leur cancer. Il y a donc 1 200 000 personnes aujourd'hui dans la vie économique actifs ou retraités qui ont guéri d'un cancer depuis 10 ans.

Enfin 50 % des cas nouveaux de cancers en 2001 concernaient des sujet âgés de 70 ans et plus. Le vieillissement de la population va augmenter inéluctablement ce nombre. Si elle ne résume pas le problème, la réflexion cancer-sujet âgé va devenir un problème majeur de société en France dans les 10 prochaines années.

Aujourd'hui, 10 millions de familles françaises au minimum sont concernées. 5 millions pour un cancer guéri, 5 millions pour un cancer qui a entraîné la mort d'un proche.

800 000 Français sont aujourd'hui en phase active de traitement initial ou d'une rechute d'un cancer contrôlé mais non guéri.

Le cancer est une préoccupation majeure pour nos concitoyens.

II – La cancérologie en France

La cancérologie est une discipline récente. La France a joué un rôle majeur dans la naissance de la cancérologie après la 1ère guerre mondiale. Les premiers espoirs thérapeutiques nés des travaux de Pierre et Marie Curie et les réflexions d'organisation de Gustave Roussy et Claudius Regaud datent de 1920-1930.

La cancérologie revendique sa spécificité par rapport aux disciplines d'organes : comprendre et traiter le cancer, c'est comprendre un processus biologique commun quel que soit l'organe concerné. La cancérologie transcende l'organe. Cette fracture entre cancérologie transversale et cancérologie d'organe est au cœur des clivages historiques et organisationnels existants dans notre pays comme dans la plupart des pays occidentaux. D'emblée la cancérologie revendique… un mode d'exercice particulier : la pluridisciplinarité, partage de compétences, de savoirs, de techniques diverses (au départ radiothérapie, chirurgie, médecine et maintenant immunothérapie, biologie, épidémiologie, aspects psycho-sociaux, soins palliatifs, prise en charge de la douleur…). La pluridisciplinarité n'est pas une idéologie c'est une pratique vivante et quotidienne, sous tendue par des équipes de professionnels habitués à travailler ensemble au service du malade.

La cancérologie revendique également son aspect transversal (prenant en charge des patients du début jusqu'à la fin). Elle s'intéresse donc non seulement aux soins spécifiques du cancer mais à la continuité de la prise en charge, du dépistage à la réinsertion sociale et/ou aux soins palliatifs. Enfin, c'est une discipline globale prenant en charge non des tumeurs ou des organes mais des hommes, des femmes et des enfants avec l'ensemble de leurs problèmes médicaux, humains, familiaux, psychologiques, sociaux et professionnels.

L'association avec la recherche est évidente depuis la création des Centres anti-cancéreux. L'interaction soins-recherche a été réalisée en Cancérologie 30 ans avant la loi Debré d'orientation hospitalo-universitaire, 33 ans avant la création de l'INSERM. C'est en Cancérologie qu'a été élaborée la méthodologie des essais thérapeutiques, et jetées les bases des bio-statistiques appliquées à la médecine, par l'équipe de D. Schwartz à Villejuif.

Ce souci de reconnaissance de la cancérologie en tant que discipline à part entière, l'exigence de multidisciplinarité et l'interface avec la recherche ont amené les "pères fondateurs" de la cancérologie à "sortir" des Centres hospitaliers traditionnels. Ce "schisme" a trouvé son aboutissement par la création du système des Centres de Lutte Contre le Cancer de l'ordonnance du 13 octobre 1945 et par le maintien de ce dispositif lors de la création des CHU en 1958. On peut en discuter aujourd'hui les effets, mais elle a permis d'établir la cancérologie pluridisciplinaire, globale et innovante comme une réalité française. Les enjeux sont maintenant :

- d'assurer l'égalité des chances dans la prévention, le diagnostic et l'accès aux soins, en fonction des structures existantes régionalement,
- de continuer à développer un système efficace et performant, permettant à notre pays d'appréhender et d'évaluer l'innovation dans tous ses aspects.

Il s'agit d'un enjeux nouveau qu'à formalisé le Plan Cancer Présidentiel. Dans cette vision, les Centres de Lutte Contre le Cancer joueront tout le rôle avec leurs partenaires des CHU, des CHG et des établissement privés, dans le cadre d'une réelle politique de réseaux régionaux. ■

le patient au centre d'une des actio ns exemplair

Il existe de nombreux points de convergence entre le Plan Cancer et les actions du BECT, que ce soit dans la recherche clinique, la recherche de transfert ou l'économie du médicament.

Le Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT) de la F.N.C.L.C.C. est un acteur majeur de la recherche clinique en cancérologie en France. Sa principale mission est de promouvoir des essais cliniques afin d'évaluer des stratégies thérapeutiques innovantes, dans la transparence et dans l'indépendance. Pour parvenir à « l'exemplarité » de ses missions, le BECT bénéficie de 2 atouts majeurs : la puissance opérationnelle des 20 Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer et son partenariat avec la Ligue Nationale Contre le Cancer, lequel a été concrétisé par la signature en 2004 d'un Accord cadre et d'un soutien financier équivalant à environ 40 % du budget de la recherche clinique conduite par le BECT.

Ce mode de fonctionnement est une garantie d'indépendance, en particulier vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, mais aussi une garantie de qualité et d'optimisation de la prise en charge des personnes malades, répondant aux plus hautes exigences éthiques et méthodologiques. Ce soutien permet au BECT de consacrer une large part de ses activités de recherche à des pathologies (sarcome), thérapeutiques (radiothérapie et chirurgie) et populations orphelines (sujets âgés). Il s'agit d'un objectif affiché dans le Plan cancer : « coordonner un programme national d'évaluation de stratégies thérapeutiques dans les domaines de la chimiothérapie, de la chirurgie et de la radiothérapie en se focalisant sur les domaines délaissés par l'industrie pharmaceutique englobant les pathologies, populations et thérapeutiques « orphelines ». »

Innovation dans la relation établie entre malade et médecins au sein du BECT

Le Plan Cancer met l'accent sur l'importance de l'implication des patients dans la recherche contre le cancer : lui donner accès à l'information (mesures 39 à 41) et à l'innovation diagnostique et thérapeutique (mesures 44 à 53).

Dans ce domaine et depuis plusieurs années déjà, le BECT est particulièrement actif. Il a toujours œuvré pour une participation active et éclairée des patients dans la recherche clinique. Ainsi, le Comité de patients mis en place avec la Ligue est aujourd'hui régulièrement cité en exemple.

Tous les essais mis en œuvre par le BECT sont examinés par le Comité de patients (composé de membres formés et coordonnés par un oncologue). Ce Comité a notamment pour mission de donner un avis aux médecins coordinateurs sur l'ensemble des protocoles de recherche et de valider le plan de traitement et de surveillance.

Ce partenariat a conduit à la mise en place en 2002 d'une Fédération des Comités de patients. Objectif poursuivi : partager l'expérience acquise par ses membres avec le plus grand nombre en implantant des Comités similaires dans les CRLCC et en les réunissant au sein d'une Fédération. Deux réunions plénières ont eu lieu chaque année.

Ce partage d'expérience passe aussi par **la publication d'informations transparentes et accessibles à tous, patients comme médecins** :

- une lettre d'information semestrielle intitulée *Trait d'Union* ;
- un dossier patient, des « feuilles de projet thérapeutique » et un « plan de traitement » ;
- un site Internet où tous les essais cliniques du BECT ouverts aux inclusions, ceux à lancer et ceux clos sont mis en ligne avec les courbes d'inclusions et le nombre de patients inclus par Centre. Y figurent également des informations diverses (textes législatifs, directives…).

Un outil d'analyse des prescriptions comforme aux axes du Plan Cancer

Le Plan Cancer le rappelle : une recherche clinique innovante passe aussi par une évaluation de l'utilisation et des coûts des médicaments. **Dès 2003, la F.N.C.L.C.C. a mis en place un « Observatoire du médicament »** dont l'objectif est de proposer aux CRLCC un meilleur usage des nouvelles thérapeutiques et de leur fournir des informations essentielles sur leurs pratiques. Deux groupes de travail ont été constitués :

- un comité d'experts qui a pour mission d'évaluer les utilisations potentielles des nouveaux médicaments ;

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 31

nt au centre d'une recherche indépendante et innovante : tio ns exemplaires et conformes au Plan Cancer

- un groupe de pharmaciens des CRLCC qui suit l'évolution de la consommation des grandes classes de médicaments dans les Centres.

Avec cet Observatoire, la Fédération souhaite aider les Centres à définir une politique de prescription argumentée par un référentiel.

Une recherche de transfert efficace : constitution de tumorothèques et édition d'un guide

La recherche de transfert est également mise en avant dans le Plan Cancer.
La stratégie du BECT est très active dans ce domaine : constitution de tumorothèques au cours des essais et incitation des CRLCC à congeler les tumeurs de leurs patients.
En 2003, le BECT a réalisé un important travail d'identification et de collecte dans le cadre de deux vastes essais sur le traitement adjuvant du cancer du sein qui concernent, de façon rétrospective, environ 2 500 patientes et dont 20 % des tumeurs ont été congelées.
L'objectif de ce programme de recherche est de parvenir à identifier des marqueurs d'efficacité des traitements à partir des échantillons conservés. Avec, à terme, l'espoir de définir des profils d'expression génomique et protéique et d'individualiser davantage le prise en charge thérapeutique.
En outre, **le BECT a édité en juin 2004 un guide de bonnes pratiques** pour préciser les règles techniques, réglementaires, juridiques et éthiques à respecter pour le prélèvement et la conservation des tumeurs dans le cadre des études cliniques. Ce guide est destiné aux CRLCC et à d'autres établissements de santé impliqués en cancérologie.

Les essais cliniques au sein du Consortiul : les objectifs du Plan Cancer pratiquement atteints dès 2003

Alors que le Plan Cancer préconise un taux d'inclusion des patients dans les essais cliniques égal à 10 % (mesure 67), l'ensemble des 20 CRLCC durant l'année 2003 (essais institutionnels + essais industriels) a déjà atteint en moyenne un taux supérieur à 9 % (taux calculé sur la file active des patients hospitalisés dans les Centres).
Ce chiffre représente une moyenne de 88 essais cliniques ouverts par les CRLCC (essais thérapeutiques, à l'exclusion des essais diagnostics et sur la qualité de vie) et 7 063 patients inclus.
Ces 7 063 patients se composent comme suit :

- 5 092 patients rentrent dans un essai clinique dont la promotion est assurée par un promoteur institutionnel (CRLCC, CHU, EORTC, sociétés savantes…), ce qui représente 71 % des essais cliniques ;
- 1 971 patients entrent dans un essai clinique dont la promotion est assurée par l'industrie pharmaceutique, soit près de 28 % des essais.

Alors que le NCI évalue à 5 % le nombre de patients inclus dans les essais thérapeutiques, ces données chiffrées témoignent d'une forte activité de la recherche institutionnelle au sein des CRLCC.
Mais le Consortium des 20 Centres s'est fixé comme nouvel objectif (axe 2 du Plan stratégique) d'augmenter de 30 % les inclusions des malades afin de parvenir à un taux cible de 15 % de la file active.
Dans le cadre des essais promus par le BECT, **il faut souligner la réussite du programme de recherche GERICO, spécifiquement consacré à la prise en charge thérapeutique des personnes âgées.** Jusqu'ici, celles-ci constituaient une véritable « population orpheline » en matière de cancérologie.
La mesure 38 du Plan Cancer insiste d'ailleurs largement sur la nécessité d'« adapter les modes de prise en charge et les traitements… des personnes âgées ». **Le BECT a été le premier organisme institutionnel eu Europe à avoir lancé des essais cliniques qui leur soient spécifiques.** Le premier d'entre eux a achevé son recrutement avec plusieurs mois d'avance. Etant donné l'allongement de l'espérance de vie et l'incidence des cancers chez les sujets âgés, l'enjeu est considérable.

Un soutien actif aux thérapeutiques innovantes et coûteuses

L'un des objectifs du Plan Cancer consiste à garantir une équité d'accès des patients aux dispositifs diagnostiques et thérapeutiques innovants. La mesure 46 du Plan préconise notamment de poursuivre le programme STIC, programme de Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses.
Les STIC sont complémentaires à la recherche clinique : ils portent sur des stratégies thérapeutiques validées mais pas encore utilisées par tous pour des raisons financières. Le but d'un STIC est de confronter deux axes : diffuser l'innovation validée et procéder à son évaluation médico-économique (en matériel, personnel, lits…).
En 2003 : pour la 4e année, la DHOS (qui finance à 100 % les STIC) a lancé un appel à projets sur les affections cancéreuses et les handicaps.
Les CRLCC ont déposé une dizaine de projets auxquels ils ont parfois associé des CHU et des CHG.
Quatre projets ont été retenus pour un financement sur 2003 et 2004.
En 2004 : la F.N.C.L.C.C. a déposé trois projets : « Optimisation de la répartition de la dose de dosimétrie tridimensionnelle en curiethérapie gynécologique à bas débit de dose pulsée (PDR) », « Evaluation nationale médico-économique de la pratique du ganglion sentinelle dans la stadification des tumeurs du sein opérables d'emblée » et « Radiothérapie fractionnée en condition stéréotaxique des tumeurs intracrâniennes ».

Le BECT, 1er promoteur à participer à une étude pilote proposée par l'AFSSAPS

Le Plan Cancer recommande de promouvoir un programme de lutte contre le cancer de dimension européenne (mesures 69 et 70). Or, dès 2003, le BECT a effectué un travail d'anticipation visant à faciliter l'adaptation des modalités de mise en œuvre de ses essais et de ceux des Centres face à la nouvelle réglementation européenne sur la conduite des essais cliniques, entrée en application le 1er mai 2004.

Cette directive modifie sensiblement les conditions de réalisation des essais et le rôle des promoteurs. Afin d'identifier les changements de procédures imposés par la directive et les difficultés rencontrées lors de leur application, le département des Affaires Réglementaires du BECT a lancé une étude pilote pour les essais de phases I et II, en liaison avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Cette étude a porté essentiellement sur :

- l'introduction de la balance bénéfice/risque,
- l'obligation de consentement avec modification du régime juridique applicable aux personnes hors d'état d'exprimer leur consentement,
- le remplacement du régime déclaratif pour un régime d'autorisation,
- le renforcement et extension des missions des CCPPRB (devenus des CPP, Comités de Protection des Personnes),
- le délai de réponse (60 jours au maximum)
- l'information des patients des résultats individuels après la fin de l'essai,
- la création des bases de données d'essais cliniques et de pharmacovigilance.

Par ailleurs, conformément aux axes du Plan Cancer, le BECT s'est engagé dans une démarche en faveur d'essais impliquant différents pays : collaboration avec l'EORTC (essais GETUG sur les tumeurs urogénitales) et programme de recherche international IBIS II, coordonné par le Cancer Research britannique. ■

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 33

le Cancer du Sein en France en 2004

par Espié M., Hocini H, Cuvier C, Giacchetti S
Centre des Maladies du Sein, St Louis - APHP

1) Epidémiologie

Le cancer du sein est un problème de santé publique, en effet en 2000, en extrapolant les chiffres à partir des dix registres départementaux du cancer, 41 845 nouveaux cas ont été diagnostiqués. Ceci représente un taux d'incidence standardisée sur la population mondiale de 88,9 pour 100 000. Le nombre de décès par cancer du sein a été estimé en 2000 à 11 637. Le cancer du sein représente 35,7 % de l'ensemble des cancers féminins. La moitié des femmes atteintes avaient moins de 61 ans au diagnostic. C'est la première cause de mortalité par cancer du sein chez les femmes (20,2 %)

L'incidence du cancer du sein augmente régulièrement avec l'âge entre 30 et 60 ans pour atteindre un plateau à 320 cas pour 100 000 femmes entre 60 et 80 ans. Le taux de mortalité augmente quant à lui régulièrement avec l'âge pour atteindre 218 pour 100 000 femmes pour les femmes de 85 ans et plus.

Cette incidence du cancer du sein a augmenté de manière importante sur ces vingt dernières années, le nombre de nouveaux cas ayant doublé en 20 ans. Durant la même période la mortalité est restée relativement stable [1].

Il n'y a pas d'explication claire à cette augmentation de l'incidence des cancers du sein qui est certainement, tout comme le cancer, plurifactorielle.

Les facteurs connus de risque de cancer du sein sont [2].

- L'âge : schématiquement plus on vit âgé plus le risque augmente
- Le pays de naissance : il existe une incidence plus forte de cancers du sein dans les pays occidentaux que dans les pays d'Asie ou en développement. Cette différence est essentiellement liée au mode de vie puisque les migrants acquièrent en une génération le même niveau de risque que les habitants « de souche »
- Les antécédents familiaux de cancer du sein : les cancers familiaux représentent 5 à 15 % des cancers du sein. Ils sont liés à la mutation de gènes tels BRCA1 et BRCA2, ils surviennent à un âge plus jeune et sont plus souvent bilatéraux et associés à d'autres cancers tel le cancer de l'ovaire. Ils nécessitent in dépistage et une prise en charge spécifique [3] Les mastopathies bénignes à risque et surtout les hyperplasies atypiques qu'elles soient canalaires ou lobulaires
- Les données le la vie hormonale :
  - L'âge des premières règles : plus elles surviennent à un âge jeune plus le risque est élevé
  - L'âge de la ménopause : plus il est tardif plus le risque augmente
  - L'âge à la première grossesse et le nombre de grossesse : une grossesse à un âge jeune et de nombreuses grossesses ont un effet protecteur
  - L'allaitement : les allaitements de longue durée (supérieurs à un an) ont un effet protecteur
  - La contraception orale, toutes femmes confondues, n'augmente pas le risque mais il reste des points d'interrogation chez les femmes qui présentent une mutation génétique ou qui ont pris la pilule adolescente et pendant une longue période avant d'avoir été enceinte
  - Le traitement hormonal de la ménopause : il ne crée pas de cancers du sein mais il accroît la vitesse de croissance de certains et en rend probablement plus difficile parfois le dépistage
- L'alimentation : il existe peu de certitudes su le sujet, il semble cependant que l'on puisse favoriser un régime riche en légumes et en fruits et ne pas recommander une alimentation par trop calorique
- Le tabac : ce n'est pas un facteur de risque puissant du cancer du sein à la différence d'autres cancers. Son rôle a cependant récemment été mis en évidence chez les adolescentes
- L'alcool : plusieurs méta analyses ont la aussi mis en évidence une augmentation modeste mais significative du risque lié à l'alcool. Il faut noter que l'alcool potentialiserait le rôle du THS après la ménopause
- Les femmes de grande taille et celles qui ont grandi rapidement à la puberté ont un sur risque. Si les femmes présentant un surpoids avant la ménopause développent moins de cancer du sein, après la ménopause c'est l'inverse…
- Des études se développent sur le rôle des xéno estrogènes de l'environnement (pesticides…) dont les résultats sont actuellement contradictoires

C'est cependant très certainement dès la naissance et plus particulièrement pendant l'adolescence que se joue l'essentiel de la carcinogenèse mammaire. Cela a été tristement illustré par les bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, où à dose d'irradiation égale, ce sont les femmes de moins de trente ans qui ont développées le plus de cancer du sein.

2) Diagnostic

Il est universellement admis que le pronostic du cancer du sein

Dr Marc Espié
directeur du centre des maladies du sein

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 34

est essentiellement lié au stade au diagnostic, et c'est l'ensemble des facteurs pronostiques recueillis lors de la procédure diagnostique qui guideront les indications thérapeutiques. Dans ce contexte, l'amélioration constante des procédures de diagnostic précoce et des moyens d'appréciation pronostique est une nécessité impérative. Nous revoyons ici les modalités et techniques actuellement employées pour diagnostiquer les cancers du sein le plus précocement possible, mais sans revenir sur le diagnostic anatomopathologique. La mammographie, l'échographie, l'IRM et les techniques de biopsie stéréotaxique sont maintenant couramment employées, même si leurs applications et limites respectives restent parfois à définir. Il nous a semblé aussi nécessaire de faire un point sur les campagnes de dépistage du cancer du sein actuellement en vigueur en France. Le pronostic du cancer du sein reste essentiellement apprécié par des moyens cliniques et anatomopathologiques simples et applicables en routine, cependant l'émergence des techniques d'analyse génique à large échelle ouvre un champ d'investigations majeur pour la décennie à venir.

Le diagnostic du cancer du sein au stade précoce, de fait souvent infra clinique, repose sur deux modalités, l'imagerie mammaire et les techniques de prélèvement à visée cytologique ou anatomopathologique. Nous ne reverrons pas ici l'examen clinique du sein qui reste cependant fondamental et prime sur l'imagerie en cas de doute.

L'imagerie du sein comporte trois méthodes : la mammographie, l'échographie et infra clinique La mammographie reste la technique de choix. Elle peut être réalisée de manière conventionnelle, ou de plus en plus souvent de manière numérisée plein champ. Sa sensibilité est élevée, autour de 80 %, et l'amélioration constante des appareils et des films doit permettre dans presque tous les cas une analyse de l'aire mammaire. Idéalement, la mammographie doit être analysée par une double lecture, qui permettrait de redresser le diagnostic de 10 % à 25 % des faux négatifs, d'autant plus nombreux que le sein est dense (femme jeune, traitement hormonal substitutif) [4]. De manière à standardiser l'interprétation, les principales anomalies observées, microcalcifications, opacités, distorsion de l'architecture parenchymateuse sont maintenant regroupées au sein d'une classification opérationnelle internationale dite BI-RADS (*breast imaging reporting and data system*) qui a été proposée par l'*American College of Radiology* (ACR). Les lésions sont ainsi classées de ACR 0 (non classable) à ACR 5 (aspect malin, avec une valeur prédictive positive de 97 %) [4, 5] (table). Cette classification guide les attitudes diagnostiques : ACR 1 et 2 : simple surveillance ; ACR 3 : surveillance rapprochée ; ACR 4-5 : biopsie. La mammographie est l'examen de référence pour le dépistage du cancer du sein.

L'échographie vient souvent utilement compléter la mammographie. Elle doit être réalisée avec une sonde de 7,5 MHz, et si possible une sonde superficielle de 10-15 MHz et un Doppler couleur. Son rôle est important pour l'exploration des seins denses, des opacités et le guidage de prélèvements diagnostiques. Elle permettrait de pousser la sensibilité de la mammographie à 90 %.

L'IRM est l'examen d'imagerie mammaire le plus récent et probablement le plus sensible. Cette bonne sensibilité lui confère une moins bonne spécificité, et ses indications sont encore mal codifiées. Ses autres limites sont la faible résolution spatiale, la nécessité d'antennes dédiées et la pauvreté du parc français. Ses meilleures indications semblent être la surveillance du sein traité et conservé, dans le bilan de la suspicion de récidive locale, et d'autre part le bilan d'extension locale des cancers du sein localement avancés [4]. Il existe des programmes de recherche étudiant la corrélation entre réponse à la chimiothérapie néo adjuvante et modification des images IRM.

Outre la classique biopsie chirurgicale, éventuellement après repérage radiologique [5], trois types de prélèvements sont utilisés pour faire le diagnostic de cancer du sein au stade précoce : la cytoponction, les microbiopsies et les clinique

La ponction avec analyse cytologique de prélèvement étalé sur lame et coloré fait toujours partie du trépied diagnostique classique d'une anomalie mammaire. Elle se fait à l'aiguille fine, soit guidée par l'examen clinique, soit échoguidée. Sa sensibilité et sa spécificité sont régulièrement supérieures à 90 % entre des mains entraînées.

Micro- et clinique sont en train de supplanter la cytoponction dans un grand nombre de centres. Elles sont particulièrement intéressantes dans les lésions infra clinique, permettant d'éviter un geste chirurgical plus lourd et une anesthésie générale. Elles se font après repérage stéréotaxique, la patiente étant allongée en procubitus sur une table dédiée. Le sein pend par un orifice de la table. Les microbiospies peuvent aussi être guidées par l'échographie. Elles fournissent un matériel de petite taille et très fragmenté, qui fait courir le risque de sous-estimer le diagnostic. Selon les séries, le taux de cancer retrouvé lors du prélèvement chirurgical suivant un diagnostic d'hyperplasie avec atypie varie de 30 % à plus de 80 % [4].

Deux systèmes de clinique coexistent actuellement, le système Mammotome® et le système Site Select®. Le Mammotome® utilise une aiguille de 11 Gauge montée sur un pistolet asservi à un ordinateur, et par rotation permet 8 à 16 prélèvements de bonne qualité par le même orifice cutané. Le repérage stéréotaxique est habituellement mammographique, mais les premières séries guidées par échographie apparaissent. Le double intérêt de cette méthode est diagnostique, et stratégique devant par exemple des anomalies multifocales ou la prévision d'un examen anatomopathologique extemporané difficile en cas de lésion de petite taille. Le système Site Select® est en revanche une véritable exérèse chirurgicale radioguidée, qui nécessite la collaboration du radiologue et du chirurgien. Une suture chirurgicale est nécessaire en fin de prélèvement, le diamètre des carottes biopsiques variant entre 15 et

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 35

22 mm. Dans les cas favorables de petites lésions de cancer in situ centré sur la pièce de prélèvement, le geste peut avoir une valeur thérapeutique [6]. Dans les deux cas, l'opérateur doit réaliser des radios de pièce pour s'assurer de la présence sur les prélèvements des anomalies radiologiques, et laisser en place un clip métallique de manière à guider un éventuel geste chirurgical ultérieur.

3) Dépistage organisé du cancer du sein en France

Il y a eu huit essais randomisés pour tester l'efficacité de la mammographie contre l'absence de dépistage. Pour les femmes âgées entre 50 et 69 ans tous concluent à l'efficacité du dépistage et les métas analyses effectuées objectivent une réduction de la mortalité comprise entre 20 et 35 %.
En Grande Bretagne on estime que grâce au programme de dépistage actuel on assiste à une réduction de la mortalité par cancer du sein de 9 % pour l'ensemble des femmes et de 25 % pour les femmes âgées de 55 à 69 ans [7].
Aux Pays-Bas où le dépistage de masse existe depuis plus de dix ans la mortalité par cancer du sein a décru de près de 20 %, elle augmentait de 0,3 % par an avant le dépistage de masse et a décru de 1,7 % par an depuis chez les femmes âgées de 55 à 74 ans [8].
Jusqu'à présent en France, le dépistage organisé concernait une trentaine de départements. Le programme était coordonné localement. Souvent un seul cliché oblique externe était effectué tous les trois ans, sans examen clinique. Les doubles lectures n'étaient pas obligatoirement effectuées par des radiologues experts en mammographie. Il a été très difficile de mettre en place des recueils exhaustifs des données. Ces programmes ont eu le grand mérite d'imposer des expertises d'assurance qualité de la chaîne radiologique et des programmes de formation ont été développés en direction des radiologues et des manipulateurs.
Le point faible de ces programmes expérimentaux a été une participation insuffisante des femmes, entre 30 et 50 % contre les 60 % nécessaires pour espérer une réduction de la mortalité. Il existait parallèlement un diagnostic individuel important.
Actuellement la mammographie du dépistage de organisé est devenue identique à celle effectuée en diagnostic individuel avec deux clichés par sein et un examen clinique par le radiologue et un cliché supplémentaire si nécessaire. La deuxième lecture est systématique en cas d'examen normal, elle est centralisée par des radiologues spécialisés. Si la mammographie est anormale, le radiologue peut le même jour effectuer des gestes complémentaires. Les résultats sont adressés aux femmes après la deuxième lecture. Les mammographies seront rendues aux femmes et non plus stockées par les structures de gestion.
Ce dépistage organisé concerne les femmes de 50 à 74 ans. Les convocations sont adressées directement aux femmes par la structure de gestion du programme, mais elles peuvent s'y adresser directement de même que les médecins afin d'obtenir une invitation.
Le programme comprend un niveau national chargé de l'impulsion, de la coordination et de la surveillance, un niveau régional chargé de l'appel à candidature des structures de gestion du plan d'information et de formation et du suivi des indicateurs de qualité et un niveau départemental de mise en œuvre placé sous la responsabilité du Conseil Général qui coordonne le dépistage en accord avec les organismes d'Assurance Maladie.
Ce dépistage fonctionne donc avec les structures radiologiques existantes publiques ou privées sur un mode décentralisé et ne correspond pas aux modèles européens existants. Ce programme est adapté au système de soins français, il nécessite pour réussir que tout le monde « joue le jeu » et que les professionnels de santé et en premier lieu les généralistes ne s'en sentent pas exclus et incitent les femmes à y participer.
Il persiste des controverses sur l'efficacité du dépistage organisé pour les femmes entre 40 et 50 ans. Les bénéfices observés dans les études étant moins évidents. Cela peut tenir :
– à la plus grande densité de la glande mammaire et à des difficultés plus importantes de lecture de la mammographie

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 37

– à une vitesse de croissance plus importante des cancers du sein chez ces femmes et à l'apparition de davantage de cancers d'intervalle en raison également de mammographies trop espacées dans les études en question
– des méta analyses tendent cependant à mettre en évidence un gain de l'ordre de 20 % en mortalité à 15 ans

Il est cependant acquis que le dépistage organisé est plus efficace chez les femmes plus âgées.

Certaines femmes ne relèvent pas du dépistage organisé, ce sont les femmes qui nécessitent un suivi adapté en fonction de situations particulières :

– les femmes qui ont eu un cancer du sein, pour lesquelles une mammographie annuelle est nécessaire de même que les femmes qui présentent une pathologie mammaire bénigne augmentant le risque de cancer du sein comme les hyperplasies atypiques.
– les femmes qui présentent des antécédents familiaux multiples de cancer du sein (3 antécédents ou 2 dont un survenu avant 45 ans et/ou bilatéral), et les femmes qui ont une mutation de type BRCA1 ou BRCA2 authentifiée pour les quelles une mammographie associée à une échographie est recommandée tous les ans à partir de 30 ans ou 5 ans avant l'âge de survenue du premier cancer du sein dans la famille en association avec un examen clinique tous les six mois.

4) Facteurs pronostiques du cancer du sein

Le but du diagnostic précoce du cancer du sein est l'amélioration du pronostic et de rendre possible une prise en charge thérapeutique moins lourde et mieux acceptée. Les facteurs pronostiques classiques, confirmés par les Conférences de Consensus internationales successives, restent l'âge, la taille tumorale (anatomopathologique), le grade clinique, l'envahissement ganglionnaire axillaire et le degré d'expression des récepteurs hormonaux [9, 10]. Ces facteurs sont opérants pour la pratique clinique quotidienne, mais ils restent imprécis. Il est ainsi admis que seulement 30 % des patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire rechuteront, alors que pratiquement toutes reçoivent un traitement systémique adjuvant et sont de fait majoritairement « sur traitées ». Le bénéfice acquis par les différents traitements adjuvants s'applique donc à un sous-ensemble des patientes traitées dont les déterminants restent à isoler [11]. Une part majeure de la recherche actuelle vise à identifier de nouveaux facteurs pronostiques et si possible prédictifs qui doivent permettre « d'invidualiser » les traitements complémentaires.

La recherche constante de nouveaux facteurs pronostiques a permis d'en identifier plusieurs potentiels (HER2, bcl2, VEGF, etc), mais aucun de ces facteurs n'apparaît actuellement assez puissant pour être utilisé dans la stratégie de décision thérapeutique. L'augmentation du risque d'événement (odds ratio de rechute ou de décès, OR) pour chacun de ces « nouveaux » facteurs pronostiques n'excède pas 2. L'émergence des technologies d'analyse génomique à large échelle (biopuces) appliquées au cancer du sein a permis :

1. De commencer de définir des « portraits moléculaires » : les profils d'expression spécifiques de chaque tumeur, comparés au moyen de programmes informatiques ont permis tout d'abord de rassembler des groupes de tumeurs (*clustering*) puis de définir des sous-types tumoraux, qui présentaient une pertinence clinique potentielle [12, 16].
2. Plus précisément, de commencer d'identifier une ou des signatures géniques de bon et mauvais pronostic en fonction du profil d'expression des cellules tumorales qui la composent [17]. Très récemment, la valeur pronostique de la signature génique a été démontrée sur une série consécutive de 295 patientes : le risque de rechute métastatique à distance atteint un OR de 15, aussi bien chez les patientes N- que N+ dont la tumeur présente la signature de mauvais pronostic [18].

De manière générale, il est possible que les théories du développement métastatique puissent être revisitées à partir des données de microarray récemment publiées dans le cancer du sein [18] et dans divers types tumoraux [19]. Il apparaît que la signature génétique d'une tumeur donnée est associée de manière quasi binaire à un risque de rechute pratiquement nul ou majeur (modèle du sein), et que dans les cas de mauvais pronostic, la signature est très proche entre tumeur primitive et métastase. Le déterminisme métastatique génétique semble ainsi acquis très tôt, et d'autres éléments du comportement tumoral doivent présider à la survenue effective de métastases (stroma, etc). En routine, la limitation actuelle viendrait plus du manque d'études de validation que de la technologie [20].

5) Traitements du cancer du sein

Nous n'aborderons ici que le traitement des formes communes.

La chirurgie :

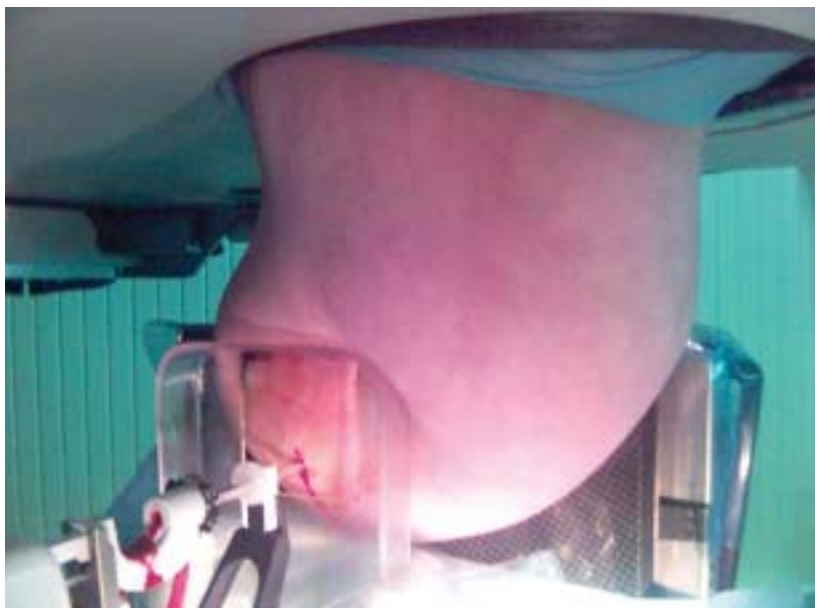
La chirurgie reste le premier traitement des cancers et du cancer du sein. Le consensus est de proposer un traitement conservateur par tumorectomie et curage axillaire pour les tumeurs dont la taille n'est pas supérieure à trois centimètre. Au-delà une intervention de infra clinique (mastectomie radicale modifiée associée à un curage axillaire) est proposée. Bon nombre de curages axillaires n'étant fait pour « rien », la technique du ganglion sentinelle se développe. Elle reste actuellement en cours d'étude et doit être proposée dans le cadre de protocoles d'évaluation. Le but est de réduire la morbidité du curage axillaire. Si les complications à court terme sont moindres avec cette technique il n'est pas démontré que le risque de lymphoedème à plus long terme soit réduit. Il faut également être certain d'une efficacité identique et donc de ne pas exposer les patientes à un risque accru de rechute.

Pour les tumeurs volumineuses une chimiothérapie dite néo-adjuvante a été proposée. Le but est de permettre un traitement précoce des micro métastases occultes et ainsi d'augmenter les chances de guérison et d'autre part de réduire la masse tumorale et d'augmenter les chances de conservation mammaire. A ce jour il n'a pas été montré d'augmentation de la survie par les techniques de chimiothérapie première. A court terme on note la possibilité d'effectuer d'avantage de traitements conservateurs, mais avec le recul le nombre de rechutes locales augmente et le bénéfice initial se réduit [21].

La radiothérapie :

Elle est systématique en cas de conservation mammaire afin de réduire le risque de rechute locale. Généralement en l'absence d'envahissement ganglionnaire, seul le sein est irradié à une dose de 45 à 50 gys. Un surdosage de la zone de tumorectomie est effectué soit en irradiation conventionnelle externe soit par radiothérapie interstitielle. Ce complément de dose est d'environ 20 gys. En cas d'adénopathies métastatiques certains irradient les aires ganglionnaires à une dose de 45 à 50 gys.

Si une intervention de infra clinique a été effectuée, il n'y a généralement pas d'irradiation de la paroi axillaire sauf pour les tumeurs de plus de 5 centimètres



Mammotome

MEP off 27 sp 2/12/04 13:46 Page 38

ou si l'exérèse chirurgicale a été limite. Là encore elle est fréquemment proposée également sur les aires ganglionnaires s'il existait un envahissement ganglionnaire métastatique.
Des essais, pour les petites tumeurs, d'irradiation partielle du sein sont en cours.

Les traitements adjuvants :

Ils reposent sur l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Leur efficacité a été démontrée tant par des essais randomisés que par des métas analyses Des conférences de consensus en résument les indications.
Pour les indications de ces traitements il faut tenir compte des facteurs pronostiques dont nous avons déjà parlé.
En présence d'un envahissement ganglionnaire, paramètre pronostique le plus important, une chimiothérapie sera systématiquement proposée à toutes les femmes de moins de 70 ans. Si les récepteurs hormonaux sont positifs une hormonothérapie sera associée.
En l'absence de ganglion malades on prendra en considération l'âge de la patiente, la taille tumorale, l'expression des récepteurs hormonaux, le grade tumoral et pour certains la présence d'emboles vasculaires.
La conférence de consensus du National Institutes of Health de 2000 [9] a proposé une chimiothérapie pour toutes les femmes dont la tumeur fait plus d'un centimètre et ce quel que soient les récepteurs hormonaux. La conférence de St Gallen de 2003 a défini des profils de risque, résumé dans le tableau ci-dessous, pour être classé à haut risque un seul facteur est nécessaire, pour les autres groupes l'ensemble des facteurs doivent être présents [22] (tableau 1).
Pour les femmes dont la tumeur est considérée comme à bas risque un traitement adjuvant n'est pas nécessaire, en cas de risque intermédiaire une hormonothérapie par tamoxifène est proposée éventuellement en association avec une chimiothérapie, pour les femmes à haut risque, avant la ménopause et si les récepteurs hormonaux sont positifs une chmiothérapie sera proposée éventuellement en association avec du tamoxifène, la chimiothérapie pouvant être remplacée par une castration.
Chez les femmes ménopausées dont la tumeur est RE +, on proposera du tamoxifène éventuellement associé à une chimiothérapie tandis que pour les femmes dont la tumeur est RE -, qu'elles soient ménopausées ou non on proposera une chimiothérapie.

Tableau 1

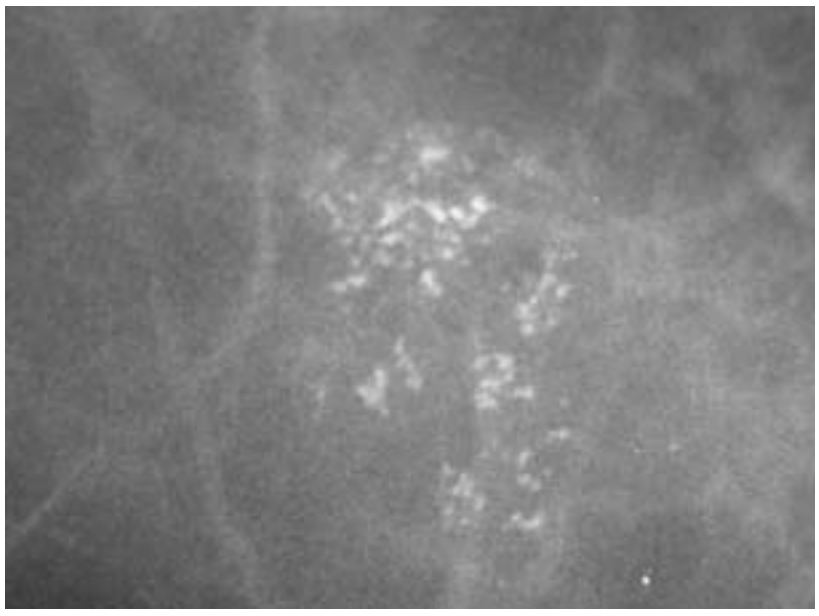
Groupes	taille	RE	grade	âge
Bas risque	< 1 cm	Positif	1	≥ 35
intermédiaire	1-2 cm	Positif	1-2	Tout âge
Haut risque	> 2 cm	Négatif	2-3	< 35

La chimiothérapie :

Le traitement de référence a longtemps été le CMF[1] qui reste largement utilisé surtout dans les pays du Nord de l'Europe, depuis les années 1980 les anthracyclines (doxorubicine, 4'epidoxorubicine) font partie des chimiothérapies adjuvantes dans les protocoles de type AC, FAC, FEC[2] surtout pour les patientes dont la tumeur s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire. Le gain apporté par les anthracyclines dans cette situation est modeste mais certain de l'ordre de 5 % en réduction supplémentaire de mortalité [23]. Depuis le début des années 2000 les métastases sont également utilisées chez ces patientes pour l'essentiel dans le cadre d'essai thérapeutique. Là encore un bénéfice en faveur de ces molécules tend à se dégager avec le même niveau

1. CMF = Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5 Fluorouracile
2. AC = Doxorubicine, Cyclophosphamide, FAC = 5 Fluorouracile , Doxorubicine, Cyclophosphamide, FEC = 5 Fluorouracile , Epirubicine, Cyclophosphamide

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 39



Microcalcification

de réduction de mortalité [24]. L'important serait de savoir quelles sont les malades qui réellement en benificient. Des facteurs prédictifs de ensemble sont à l'étude tel P53 [25] mais les résultats sont contradictoires et ne permettent pas une utilisation « en routine ».

L'hormonothérapie :

Le tamoxifène a longtemps été la molécule de référence. Mais ces dernières années les inhibiteurs de l'aromatase ont été développés tout d'abord en situation métastatique puis en adjuvant. Plusieurs essais ont été menés chez des patientes ménopausées dont la tumeur présentait des récepteurs hormonaux positifs.
Un essai a comparé la prise de ans de tamoxifène à la prise de 5 ans d'anastrozole [26, 27] et a mis en évidence un bénéfice en survie sans évènement en faveur de l'anastrozole Le deuxième essai a comparé la prise de létrozole versus placebo chez des patientes qui avaient antérieurement été traitées par 5 ans de tamoxifène [28], là aussi un bénéfice a été mis en évidence pour la poursuite du traitement par le létrozole par rapport au placebo. Le troisième essai a comparé après 2 ou 3 ans de tamoxifène sa poursuite à la prise d'exemestane [29]. Un bénéfice a été mis en évidence dans le bras exemestane. Globalement les inhibiteurs de l'aromatase permettent une réduction supplémentaire du risque de rechute de l'ordre de 3 à 5 %. Les inhibiteurs de l'aromatase ont des profils de toxicité assez similaires : bouffées vasomotrices, sueurs, asthénie, arthralgies, douleurs musculaires et ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'excès de nouveaux cancers et il y a moins d'accident thrombo-embolique que sous tamoxifène. Il faut cependant se souvenir que l'on a mis plus de 20 ans avant de bien mesurer ces effets. Si donc il est logique de penser que les inhibiteurs de l'aromatase seront largement utilisés chez les patientes ménopausées dans un avenir proche, il est souhaitable d'avoir un peu plus de recul pour bien apprécier leurs effets indésirables et la encore de savoir quelles sont les femmes qui en bénéficient réellement et par exemple quelles sont celles qui surexpriment l'aromatase ?

Thérapeutiques ciblées :

Ces dernières années il a été mis en évidence la surexpression d'un récepteur d'un facteur de croissance proche de l'EGF [3] surexprimé dans 25-30 % des cancers du sein invasifs avec une activité oncogénique. C'est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase localisée en 17q21, elle possède 50 % d'homologie avec l'EGFR (erbB1) elle serait corrélé au pronostic et aurait une valeur prédictive. Un anticorps monoclonal le rhuMab HER2 = trastuzumab = HERCEPTIN® a été mis au point. En situation métastatique son association à une chimiothérapie a permis d'obtenir des taux de réponse supérieurs à l'utilisation de la chimiothérapie seule chez des patientes dont la tumeur surexprimait CerbB2. Des essais en adjuvant ont débuté.
Des traitements à visée antinéoangiogenèse sont en cours de développement. Avec le même but des anticox2 sont évalués en situation adjuvante.

3. EGF = epidermal growth factor.

Conclusion :

Si l'incidence du cancer du sein s'accroît de manière importante la mortalité stagne et en fait a tendance à reculer chez les femmes jeunes. C'est probablement sous l'action conjointe du dépistage précoce et de l'efficacité des traitements. Il convient donc de nous mobiliser pour faire du dépistage organisé un succès et de traiter l'ensemble des femmes atteintes en respectant le plus possible les indications thérapeutiques afin de leur offrir toutes leurs chances de guérison.
C'est probablement grâce aux approches ciblées plus spécifiques que des progrès vont continuer à se dessiner. ■

Bibliographie

1. Trétarre B. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2004 ; 44 : 209-210.
2. Espié M. Epidémiologie du cancer du sein. In : Espié M, Gorins A, eds. Le Sein. Paris : ESKA, 2001: 608-629.
3. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. [In Process Citation]. Bull Cancer 2004 ; 91(7-8):656.
4. de Gery S, Perret F, Espie M, Frija J. [Breast imaging and biopsy procedures in the diagnosis of breast cancer]. Presse Med 2003 ; 32(3):125-33.
5. Cottu PH, Cojean-Zelek I, Bourstyn E, et al. Retrospective multivariate analysis of radiopathological correlations of nonplapable breast lesions. Experience of the hospital Saint Louis. Rev Med Interne 2000 ; 4 : 337-343.
6. Le Bouedec G, Dauplat J, Feillel V. Système ABBI : nouvelle instrumentation pour l'exérèse des lésions infracliniques du sein. La lettre du Gynécologue 1998 ; 231 : 35-37.
7. Beckett JR, Kotre CJ, Michaelson JS. Analysis of benefit : risk ratio and mortality reduction for the UK Breast Screening Programme. Br J Radiol 2003 ; 76(905):309-20.
8. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality : a systematic review. Lancet 2003 ; 361(9367):1411-7.
9. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93(13):979-89.
10. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2001 ; 19(6):1671-1675.
11. Piccart-Gebhart MH. Mathematics and oncology : a match for life? J Clin Oncol 2003 ; 21 : 1425-1428.
12. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Proc Natl Acad Sci U S A 1999 ; 96(16):9212-7.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000 ; 406(6797):747-52.
14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001 ; 98(19):10869-74.
15. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. N Engl J Med 2001 ; 344(8):539-48.
16. Hedenfalk I, Ringner M, Ben-Dor A, et al. Molecular classification of familial non-BRCA1/BRCA2 breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 ; 100(5):2532-7.
17. Bertucci F, Houlgatte R, Granjeaud S, et al. Prognosis of breast cancer and gene expression profiling using DNA arrays. Ann N Y Acad Sci 2002 ; 975 : 217-31.
18. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer : predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 2002 ; 20(9):2310-8.
19. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. Nat Genet 2003 ; 33(1):49-54.
20. Webb T. Microarray studies challenge theories of metastasis. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95(5):350-1.
21. Giacchetti S. Bulletin du Cancer 2004:sous presse.
22. Senn HJ, Thurlimann B, Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS. Comments on the St. Gallen Consensus 2003 on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Breast 2003 ; 12(6):569-82.
23. Espié M, Cuvier C, Giacchetti S. Anthracyclines et cancer du sein. Oncologie 2003 ; 5 : S120-S124.
24. Martin M. San Antonio Breast and Cancer Treatment 2003, oral communication.
25. Bertheau P, Plassa F, Espie M, et al. Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. Lancet 2002 ; 360(9336):852-4.
26. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002 ; 359(9324):2131-9.
27. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer : results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer 2003 ; 98(9):1802-10.
28. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2003 ; 9:9.
29. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350(11):1081-92.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 40

Pr Roland Bugat

les thérapeutique

les molécules inhi bitrices du s
espoirs suscités e t enjeux du

par Jea n Pierre Delord, Sophie Séronie-
Institut Claudius Regaud, UPRES EA # 3035 et Un

Introduction

La chimiothérapie cytotoxique conventionnelle a des effets secondaires souvent imprévisibles, elle n'a pas de spécificité vis à vis de tel ou tel organe ou tissu. Toujours utile et prescrite, elle ne semble plus permettre d'observer de gain significatif de survie à long terme pour les patients porteurs de cancers métastatiques.

Les progrès réalisés dans le domaine de la connaissance fondamentale du vivant ont mis en évidence le rôle de nombreuses cibles moléculaires (essentiellement des protéines) dans les étapes précoces ou différées de l'oncogénèse humaine. Les progrès non moins considérables de la chimie structurale et du « drug design » ont conduit au développement clinique précoce de nombreux « candidats médicaments » dont le principe d'action est radicalement différent des molécules de chimiothérapie traditionnelle. Ces candidats médicaments peuvent inhiber de façon totale ou partielle l'activité, préalablement identifiée, d'une protéine, d'une fonction biologique ou d'une voie métabolique dans sa globalité. C'est à ce titre qu'elles sont dites « ciblées ». Bien sûr, ce « ciblage » peut concerner préférentiellement (mais ce n'est pas toujours le cas) le métabolisme tumoral et épargner les tissus sains. Dotées dès lors d'un index thérapeutique plus favorable, ces thérapeutiques, ciblées vont vraisemblablement rendre progressivement archaïques les chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles.

Introduction aux thérapeutiques ciblées : Oncogénèse et transduction du signal

Il n'y a pas de cancer chez les organismes procaryotes et les eucaryotes unicellulaires. Mais la plupart des organismes vivants pluricellulaires du monde végétal et animal peuvent en être atteints. Le cancer est habituellement une pathologie chronique et complexe résultant de dérèglements génétiques souvent liés au vieillissement cellulaire. On peut actuellement proposer une subdivision formelle des cancers, éloignée des classifications traditionnelles qui décrivent par exemple, (parfois les opposant), les tumeurs du système hématopoïétique et les tumeurs « solides ». Cette nouvelle « nosographie génétique » distingue les tumeurs paucigénétiques et les tumeurs à oncogénèse complexe (1). Dans le premier cas, les « accidents » génétiques surviennent assez tôt dans la vie des individus, elles sont « bruyantes » car responsables de l'apparition précoce de tumeurs à temps de prolifération rapide. Le rétinoblastome, certaines tumeurs solides de l'enfant, la plupart des leucémies des jeunes correspondent à ce modèle. Dans les autres cas, les plus habituels, les anomalies observées concernent tous les aspects du vivant : les mécanismes « hérités » du vivant unicellulaire (contrôle du cycle cellulaire, réparation de l'ADN, résistance aux xénobiotiques) et ceux appartenant aux fonctions acquises par les organismes plus élaborés (intégration de l'information, réponse aux hormones et aux facteurs de croissance, réponse adaptative aux modifications du micro-environnement tissulaire, communication intercellulaire et acquisition de fonction biologiques particulières).

Les anomalies de fonctionnement de la transmission de l'information sont profondément impliquées dans le développement tumoral. L'histoire en cours des thérapeutiques ciblées est la conséquence de cette certitude actuellement établie pour l'essentiel de ses aspects fondamentaux.

On peut de façon simplifiée distinguer deux grands mécanismes d'intégration du message :

• la voie des récepteurs nucléaires avec comme exemple les hormones stéroïdiennes, c'est la voie la plus simple. Dans ce cas, le signal transmis par l'hormone est directement capté par son récepteur dans le noyau. Ce récepteur est également le facteur de transcription impliqué directement dans la réponse génétique au signal. Les cancers qualifiés d'hormono-dépendants sont traités par des inhibiteurs compétitifs de la liaison au récepteur. Le développement de l'hormonothérapie des cancers du sein en situation adjuvante a probablement permis de modifier profondément le pronostic de cette maladie (2).

• les autres voies de transduction du signal sont caractérisées par la présence d'une cascade protéique extrêmement complexe intervenant entre la membrane plasmique où se trouvent les récepteurs protéiques recevant des ligands spécifiques (cytokines, facteurs de croissance, interferons) et le noyau.

Parmi les récepteurs membranaires aux facteurs de croissance, la famille des récepteurs tyrosine kinase est la plus étudiée. Ces récepteurs sont à des protéines dont l'activité catalytique correspond à la phosphorylation de résidus tyrosine intracellulaires. Cette famille est très conservée dans les espèces, signalant un rôle biologique de grande importance (3). Ces récepteurs sont sensibles à des ligands intervenant dans la régulation de nombreux mécanismes : contrôle de la prolifération, de la différenciation, résistance à l'apoptose, apparition d'une néo-angiogénèse…

Ces récepteurs sont impliqués dans l'oncogénèse de nombreuses tumeurs solides et semblent, de plus, conférer aux tumeurs, dans un certain nombre de cas, un avantage sélectif en terme de croissance, d'invasion et de production de métastases.

Un nombre important de

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 41

les thérapeutiques ciblées

hi bitrices du signal de prolifération :
e t enjeux du développement clinique

ar Jea n Pierre Delord, Sophie Séronie-Vivien, Roland Bugat.
udius Regaud, UPRES EA # 3035 et Université Paul Sabatier, Toulouse

molécules inhibant l'activité kinase de ces récepteurs ont été évaluées en clinique.

• il s'agit soit d'anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur et entrant en compétition avec le ligand endogène, soit d'anticorps anti-ligand réalisant un « trapping » du ligand et diminuant par voie de conséquence l'activation ligand-dépendante au niveau du récepteur. Ces anticorps sont des immunoglobulines partiellement ou totalement humanisées, administrées uniquement par voie veineuse.

• soit de molécules « chimiques » ayant une pénétration intra-cellulaire et inhibant par un mécanisme de compétition avec l'ATP l'activité kinase du site catalytique intra-cellulaire du récepteur. Ces 'petites molécules » sont pour la plupart administrées par voie orale.

Exemples de développement de ces médicaments :

STI 571 (Glivec) et tumeur stromale :

Le Glivec a une autorisation de mise sur la marché dans les indications de leucémie myéloïde chronique et de tumeurs stromales. Ce produit a été initialement conçu pour inhiber l'activité kinase de la protéine de fusion responsable de l'apparition d'une leucémie myéloïde chronique (4). Cette protéine de fusion est le produit d'un gène anormal conséquence de l'apparition d'une translocation entre deux portions de gènes (BCR et ABL). La LMC correspond à un modèle de tumeur pauci-génique : une mutation qui permet le diagnostic génétique de certitude d'une maladie (translocation 14/18) et explique en grande partie sa survenue.

Les plateformes de criblage à haut débit ont permis d'identifier une classe de molécules ayant une activité inhibant de façon (presque) spécifique l'activité de Bcr-Abl. Presque… car malgré tous les efforts des chimistes, le STI 571 (nom de code du Glivec) inhibe en réalité quatre kinases : le Bcr, Bcr-Abl et deux autres kinases : c-kit (un facteur de croissance, synonyme CD 117) et PDGF-R (le récepteur au facteur de croissance plaquettaire).

Or, il existe une tumeur rare en cancérologie : la tumeur stromale. Cette maladie qui a longtemps été confondue avec les sarcomes musculaires digestifs est en réalité une entité dont le diagnostic histologique de certitude peut être établi par la recherche en immuno-histochimie de la protéine c-kit. De plus, il a été mis également en évidence que cette tumeur a une oncogénèse dépendante de l'apparition d'anomalies de fonctionnement du récepteur c-kit (proportion importante de cas de mutations sur ses domaines catalytiques ou régulateurs). On sait depuis peu que PDGF-R est impliqué dans l'oncogénèse de ces tumeurs.

L'exemple parfait de « thérapeutique ciblée » est contenu dans cette histoire, encourageante pour les cliniciens et les patients : la protéine permettant le diagnostic de certitude de la tumeur est également responsable de la survenue de ce cancer « pauci-génétique ». Par ailleurs, le c-kit est un facteur de croissance dont l'inhibition a peu de conséquence dans le tissu sain, permettant d'obtenir une inhibition de c-kit (dose biologique efficace) à des posologies n'étant par ailleurs pas ou peu toxiques.

Herceptine et cancer du sein

Il est désormais convenu de classer globalement les cancers du sein en deux groupes : ceux dont l'oncogénèse est dépendante des récepteurs hormonaux (oestrogènes et progestérone) et ceux dont l'oncogénèse n'est pas dépendante de ces hormones. Dans ce second groupe de tumeurs, apparaît souvent un mécanisme d'amplification génique concernant HER2 (anciennement appelé c-erbB-2), un récepteur tyrosine kinase de la famille de l'EGF (Epidermal Growth Factor). Cette amplification (multiplication du nombre de copies du gène) a pour conséquence assez systématique l'apparition à la membrane de grandes quantités de ce récepteur. L'hyper-expression de ce récepteur confère à ces tumeurs un avantage sélectif en terme de prolifération mais aussi une grande résistance à l'apoptose chimio-induite. La découverte de l'Herceptine (Trastuzumab, Roche), un anticorps monoclonal ciblant de façon spécifique ce récepteur a permis, en association avec la chimiothérapie, de rendre sensibles dans l'immense majorité des cas des tumeurs réputées jusqu'alors réfractaires aux approches cytotoxiques. Ce récepteur, par ailleurs, est peu exprimé dans les tissus à l'age adulte. Il est essentiellement impliqué dans l'organogénèse et intervient dans les mécanismes de réparation des cardiomyocytes (ce qui explique le risque d'augmentation de toxicité cardiaques des patientes préalablement traitées par anthracyclines).

Ici encore, la notion de thérapeutique « ciblée » se comprend aisément : la mise en évidence de l'amplification génique et/ou de l'hyper expression par immuno-histochimie de l'hyper expression du récepteur permet le diagnostic de tumeur « HER2 positive ». La positivité de cette recherche est un prérequis indispensable à l'identification des patientes pouvant bénéficier de ce traitement. Le récepteur HER2 est désormais un élément fondamental de la classification biopathologique des cancers du sein et représente la cible principale pour obtenir la réversion des mécanismes anti-apoptotiques.

Malheureusement, ces deux exemples « parfaits » ne sont pas la règle.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 42

Le développement des inhibiteur de l'EGFR ou HER1

L'EGFR ou HER1 est une proteine kinase menbranaire de la famille des tyrosine kinases. Cette protéine est activée par un certain nombre de ligands dont, essentiellement, l'EGF (Epidermal Growth Factor). Voici le résumé du développement clinique des inhibiteurs de l'activité kinase de cette protéine
présente dans un grand nombre de tumeurs fréquentes : carcinomes bronchiques, coliques, pancréatiques et ORL en particulier. La présence de cette protéine semble conférer à un certain nombre de ces tumeurs un avantage sélectif important et correspond, pour certains auteurs à un facteur de mauvais pronostic. Cependant, cette protéine est souvent et fortement exprimée dans de nombreux tissus sains : épiderme, muqueuses… Dans le tissu tumoral, son expression est variable d'une tumeur à l'autre. Elle est parfois, rarement, sur-exprimée. Contrairement à HER2, les mécanismes d'amplification génique sont ici rares. Par contre, des mutations du récepteur sont connues et semblent impliquées de façon préférentielle dans certain type tumoraux. Par exemple sont maintenant bien décrits la présence d'un récepteur tronqué pour son domaine extra-cellulaire (forme variante de type III impliquée dans l'oncogénèse des glioblastome) ou des mutations du domaine catalytique du récepteur dans certains cancers bronchiques.

Le développement clinique des molécules (anticorps monoclonaux ou petites molécules) inhibant l'activité tyrosine kinase de ce récepteur a été depuis une poignée d'années remarquable par l'énergie clinique déployée et les moyens mis à la disposition des groupes de recherche par les partenaires industriels.

Cependant, un grand nombre d'études sont restées négatives. La seule AMM retenue actuellement correspond à la réversion du phénotype résistant à un cytotoxique (l'irinotécan) de certains adénocarcinomes coliques en énième ligne de traitement pour une maladie métastatique.

Eu égard à la somme de publications dans le domaine pré-clinique faisant état d'une remarquable activité de sensibilisation des modèles aux agents cytotoxiques (physiques ou chimiques) et eu égard au nombre de patients inclus dans de grandes études de phase III (plus de 10 000, en ne comptant que les études publiées à ce jour), le résultat peut être considéré comme décevant.

Les origines de cette déception sont nombreuses. Tout d'abord, les moyens du diagnostic biopathologique ne sont pas suffisants actuellement pour sélectionner les tumeurs qui non seulement expriment EGF, mais dont l'oncogénèse est dépendante de la présence de ce récepteur. Contrairement aux modèles « cancer du sein » et « tumeurs stromales », la seule présence du récepteur à la membrane ne suffit pas à caractériser la dépendance de cette tumeur vis à vis de cette voie métabolique. Par ailleurs, les explorations pharmacologiques n'ont globalement pas été faites correctement. La pharmacocinétique de ces molécules n'est pas parfaitement connue, leur pharmacodynamique l'est encore moins. En effet, ces molécules ont été souvent développées selon un rationnel ne prenant pas suffisamment en compte la notion de « dose biologique efficace », posologie individuelle administrée permettant d'observer réellement in vivo, l'inhibition de l'activité kinase de la protéine cible (5). Ce pré-requis est d'autant plus important que, contrairement là encore aux modèles c-kit et HER2, le récepteur HER1 est fortement exprimé dans le tissu sain rendant compte d'un index thérapeutique plus « étroit » marqué par la toxicité cutanée de ces molécules.

Les autres molécules « ciblées » actuellement en cours de développement (autres inhibiteurs de la transduction du signal, inhibiteurs de la progression dans le cible cellulaire, anti-angiogènes) sont également au cœur d'une problématique de développement comparable. Après plusieurs années de développement, tout reste donc à faire. Cet exemple souligne la nécessité de mener désormais un effort de recherche clinique en transfert. L'enjeu est passionnant car il contient l'idée que nous pourrions, à terme, amener nos pratiques dans le domaine de la prédiction efficace de l'effet des médicaments que nous proposons à nos patients (6).

Conclusion

Cinquante pour cent des dossiers d'enregistrement déposés au cours des 5 dernières années à la FDA et à l'EMEA ont concerné la cancérologie. Dans les deux tiers des cas, il s'agissait de molécules dites « ciblées ».

« Cibler » n'est pas devenu possible récemment. Ce qui nouveau c'est la capacité de « fabriquer » pour une protéine donnée un (ou plusieurs) candidats médicaments sans avoir nécessairement à passer par les étapes longues et aléatoires du screening des xénobiotiques.

Cependant, il apparaît globalement que les efforts et les investissements déployés dans le domaine du diagnostic des cancers sont insuffisants au regard de l'investissement technologique et scientifique consacré pour une part essentielle par l'industrie pharmaceutique à l'identification de cibles moléculaires, et à la production et au développement de leurs modulateurs. La recherche en transfert doit se donner les moyens d'impacter en temps réel la recherche clinique. Nous pensons, en particulier, que le défi de prédiction de l'effet biologique de ces molécules in vivo doit être relevé dans sa composante pharmacologique et moléculaire (7).

Ainsi, les nouvelles molécules et l'amélioration des moyens du diagnostic biopa-

Bibliographie

1. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. Nature Cancer Review 2003 ; 3 : 695-701.
2. Mangelsdorf DJ. The nuclear receptor superfamily : the second decade. Cell 1995 ; 83 : 835-9.
3. Kazlaukas A. Receptor tyrosine kinase and their targets. Curr Opin Gen Dev 1994 ; 4 : 5-14.
4. Druker BJ. Efficacy and safety of a specific inhibitor of of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1031-7.
5. Baselga J. Phase I safety, pharmacokinetic and pharmacodynamis trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected tumor type. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 4292-302.
6. Arteaga CL. Clinical trial design and end points for epidermal growth factor receptor targeted therapies : implications for drug development and practice. Clin Cancer Res 2003 ; 9 : 1579-1589.
7. Grenn MR. Targeting targeted therapy. N Engl J Med 2004 ; 350 : 21.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 43

thologique permettent désormais de valoriser les ressources biologiques (tumeurs, tissus, serums) dont les praticiens impliqués en oncologie sont dépositaires. Ces ressources devraient permettre désormais de pratiquer une véritable recherche en transfert dont l'objectif est « d'apporter » la notion de complexité moléculaire, pharmacologique et pharmacogénomique de nos patients et de leurs maladies aux chercheurs impliqués dans la lutte contre le cancer. Il est en effet certain que le développement de ces thérapeutiques ciblées ne se résumera pas en la mise en corrélation automatique d'un immuno-phénotype simple et d'une prescription « ciblée ».

Par ailleurs, les grilles d'évaluation et de développement en cancérologie, jusqu'à présent presque entièrement pilotés par une stratégie de pathologie d'organe, devront s'effacer au profit d'une approche essentiellement biologique pilotée par les outils de l'évaluation protéomique et biologique fonctionnelle. La validation en recherche clinique de la preuve expérimentale du concept (une cible/une molécule) ne peut résister à la complexité des situations rencontrées en clinique que si nous nous donnons les moyens d'intégrer cette complexité. Parmi les efforts à déployer, l'accès à un réseau de tumorothèques compatibles, correctement annotées et associées à des moyens biostatistiques et bioinformatiques bien coordonnés est un pré-requis essentiel. C'est d'ailleurs un des objectifs du volet Recherche du Plan Cancer qui, en identifiant des Cancéropôles et en développant, notamment au travers de l'Institut national du Cancer, une politique de recherche orientée par des programmes, vise à favoriser les partenariats entre industrie, recherche académique et groupes cliniques coopérateurs. ■

DIX ANS DE SOR

(standards, options et recommandations) : bilan et perspectives

Initiées il y a un peu plus de 10 ans par la Fnlcc (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer), les SOR (Standards, options et recommandations) sont les recommandations de pratiques cliniques les plus utilisées en cancérologie.

Directrice adjointe du département éponyme à la Fnlcc, le Dr Béatrice Fervers rappelle que les SOR sont un travail réalisé en collaboration avec plus de vingt partenaires comptant parmi les acteurs publics ou privés de la cancérologie, parmi lesquels la Ligue contre le cancer, la Fédération hospitalière de France, et de nombreuses sociétés savantes. La méthodologie d'élaboration des SOR combine la revue systématique des publications de la recherche clinique et le jugement argumenté d'experts en cancérologie et spécialistes d'organes. Puis, les SOR sont relues par des experts extérieurs au groupe de travail et des acteurs et utilisateurs des réseaux avant d'être synthétisés sous forme d'arbres de décisions. Enfin, il faut noter qu'à la demande et avec le soutien de la DGS, les SOR ont développé une veille scientifique et technologique, veille conçue selon une méthodologie expertisée par l'Anaes, pour optimiser le processus de leur mise à jour.

Ainsi, en un peu plus de 10 ans, ce sont près de 2 500 personnes - sans oublier l'équipe permanente d'une vingtaine de membres du département assurant la logistique - qui ont collaboré à l'élaboration d'environ 70 documents, dont une dizaine baptisés SOR Savoir Patient (SSP). Répondant à une préoccupation actuelle, ces derniers visent, comme leur nom l'indique, à fournir une information médicale validée, compréhensible et actualisée aux patients et à leurs proches et ils sont donc un support privilégié pour faciliter et améliorer la relation entre ces patients et les équipes soignantes, particulièrement les médecins généralistes. Bien entendu, ces SOR Savoir Patient bénéficient d'une diffusion adaptée, sous forme de plaquettes; à titre d'exemple, celle concernant le cancer du sein sortie en 1998 a déjà été distribué à 40 00 exemplaires.

De façon générale, les SOR sont publiés sous forme de monographies, d'articles dans les revues et sur Internet (www.fnlcc.fr). Une enquête réalisée en 2002 indique que 80% des cliniciens impliqués dans la cancérologie utilisent régulièrement ces SOR (spécialement les monographies sur papier que les deux tiers des répondants disent consulter au-moins une fois par mois). « *Cependant, et c'est là un point sur lequel nous voulons travailler en renforçant les échanges avec les utilisateurs, cette enquête ne renseigne pas précisément sur l'impact des SOR sur les pratiques cliniques»* , explique le Dr Fervers.

Un groupe de travail européen (AGREE) a récemment évalué les diverses RPC développées au niveau international, et il en ressort que les SOR arrivent en 5ème position des RPC développées par 74 organismes dans toutes les disciplines médicales, et que les SOR obtiennent un score plus élevé que la moyenne des RPC en cancérologie pour l'ensemble des domaines. Ces données sont cohérentes avec les résultats de l'enquête sur les SOR qui montre que les cliniciens jugent leur qualité et leur utilité très élevées.

Pour l'avenir, outre l'objectif déjà cité de renforcer les échanges avec les cliniciens utilisateurs à travers en particulier les processus d'accréditation et d'évaluation des pratiques menés par l'Anaes, le développement et l'utilisation effective des SOR devront être renforcés par la mise en oeuvre des mesures du «Plan cancer» dont la réalisation incombe désormais à l'Inca.

Informations et téléchargement des SOR sur le site web de la Fnlcc: www.fnlcc.fr

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 45

applications des nouvelles techniques de Génomique en Cancérologie

par le Dr François Bertucci, départements d'oncologie médicale et d'oncologie moléculaire, Institut Paoli-Calmettes, IFR137 - Université de la Méditerranée, Marseille

Introduction

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par l'accumulation de multiples anomalies génétiques et épigénétiques à l'origine de l'apparition de la tumeur, l'instabilité génétique et l'acquisition d'un phénotype de plus en plus invasif et résistant lors de l'évolution. L'hétérogénéité clinique résultante est un challenge majeur pour le clinicien, mal appréhendé par les paramètres cliniques, histologiques et moléculaires et empêchant l'utilisation de la stratégie diagnostique ou thérapeutique la plus appropriée. Ainsi, si les facteurs pronostiques histo-cliniques des formes localisées du cancer du sein ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques, ils restent insuffisants pour refléter de façon fiable l'évolution parfois très variable d'une patiente à une autre, à stade et traitement pourtant identiques, conduisant un certain nombre de patientes vers des traitements inadaptés, toxiques, inutiles ou inefficaces. Aujourd'hui, alors que de nouvelles options thérapeutiques se développent, l'identification de facteurs pronostiques et/ou prédictifs de la réponse plus fiables est cruciale pour améliorer les indications et les résultats thérapeutiques. La plupart des traitements anti-cancéreux actuels n'ont pas d'effet spécifique sur les cellules tumorales, entraînant une toxicité parfois dramatique. Un des enjeux actuels est le développement de drogues plus spécifiques ciblant sélectivement les cellules cancéreuses et épargnant les cellules saines. Quelques exemples récents d'introductions réussies de ces thérapies ciblées viennent conforter cette vision de l'oncologie. C'est le cas du trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal qui cible le récepteur membranaire erb-B2 sur-exprimé dans 25 % environ des tumeurs mammaires, ou encore de l'imatinib (Glivec®), inhibiteur de tyrosine kinase ciblant l'oncogène c-kit dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Face à ce double enjeu, il est apparu que de nouvelles avancées ne seraient possibles qu'à travers une caractérisation moléculaire approfondie des tumeurs. Depuis plusieurs années, les techniques de biologie n'ont cessé de se perfectionner et se sont largement répandues dans les laboratoires de recherche. Les nombreuses études réalisées à l'aide des outils classiques de biologie ont permis d'améliorer notre compréhension de l'oncogenèse en identifiant quelques gènes clés (*ERBB2*, *P53*, *BRCA1/2* dans le cancer du sein par exemple). Mais, hormis quelques situations encore rares, les bénéfices cliniques pour les patients atteints d'un cancer restent limités. Ceci est en grande partie lié au caractère réductionniste et ponctuel des analyses qui, jusqu'à présent, se focalisaient sur un ou quelques gènes à la fois, ignorant cette nature pléïomorphe et combinatoire de la maladie au niveau moléculaire. La nécessité d'une compréhension de la maladie dans sa globalité se heurtait donc à des contraintes techniques, donnant peu d'informations par rapport à la complexité du processus étudié. Depuis quelques années, la recherche biologique connaît une véritable révolution avec l'apport de la Génomique, fruit de deux facteurs : les avancées et les ressources sans cesse croissantes produites par le projet Génome Humain (séquences de gènes, de protéines…) et l'essor de nouvelles technologies (bioinformatique, robotique…) capables de les exploiter. Les techniques d'analyse moléculaire à grande échelle récemment développées permettent d'analyser l'activité de milliers de gènes ou protéines simultanément dans un échantillon en une expérience, rendant plus abordable la complexité moléculaire des cancers. L'hypothèse, confirmée par les travaux publiés, est que l'étude d'une combinaison de molécules impliquées dans un phénotype complexe est plus informative que chaque molécule prise isolément. Les applications attendues sont multiples aux niveaux fondamental, diagnostique et thérapeutique. Pour des raisons techniques, ce typage à grande échelle s'est d'abord focalisé sur l'étude du Transcriptome (ensemble des ARN d'un échantillon), mais déjà plusieurs travaux montrent son potentiel dans l'étude du Génome (ensemble des ADN) et du Protéome (ensemble des protéines) des tumeurs.

Etude du Transcriptome : Puces à ADN

Les outils d'analyse du **Transcriptome** sont divers et variés, mais reposent tous sur le même principe : l'identification dans une population d'ARN donnée d'un transcrit ou d'un ensemble de transcrits dont le niveau d'abondance varie par rapport à une autre population. Les techniques classiques comprennent le *Northern blot*, la protection à la RNAse ou la RT-PCR. Les nouvelles techniques permettent aujourd'hui de mesurer simultanément et de façon quantitative le niveau d'expression - au niveau de l'ARN - de l'ensemble des gènes humains (~35.000) dans un échantillon. Parmi les différentes méthodes disponibles, la plus utilisée est celle des Puces à ADN.

Puces à ADN ou DNA microarrays : principe

Leur principe repose sur l'hybridation d'un jeu ordonné de gènes cibles (clones d'ADN complémentaire ADNc ou oligonucléotides) immobilisés sur un support solide (Puce ou *array*) avec une sonde complexe produite par rétro-transcription et marquage à partir d'un ARN d'intérêt (Figure 1). Elle est dite complexe car elle contient, en solution, de nombreuses séquences d'ADNc en quantités variables, correspondant aux abondances des espèces d'ARNm dans l'ARN de départ. L'hybridation sur la puce aboutit à la fixation sur chaque gène cible d'une quantité de l'espèce correspondante d'ARNm de la sonde proportionnelle à son abondance dans l'ARN de départ. Après lavage et acquisition de l'image d'hybridation, le signal fixé sur chaque cible est détecté, quantifié et enregistré de façon automatique grâce à des logiciels d'analyse. Ce signal est proportionnel à la concentration de la séquence correspondante dans la sonde, donc au niveau d'expression du gène concerné. Les intensités obtenues sont alors normalisées permettant de dresser pour chaque échantillon (une tumeur par exemple) un véritable portrait moléculaire qui pourra ensuite être comparé à celui d'autres échantillons. L'objectif de cette analyse comparative est l'identification de nouvelles classes de tumeurs définies sur la base de leur profil d'expression et/ou l'identification d'une signature

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 46

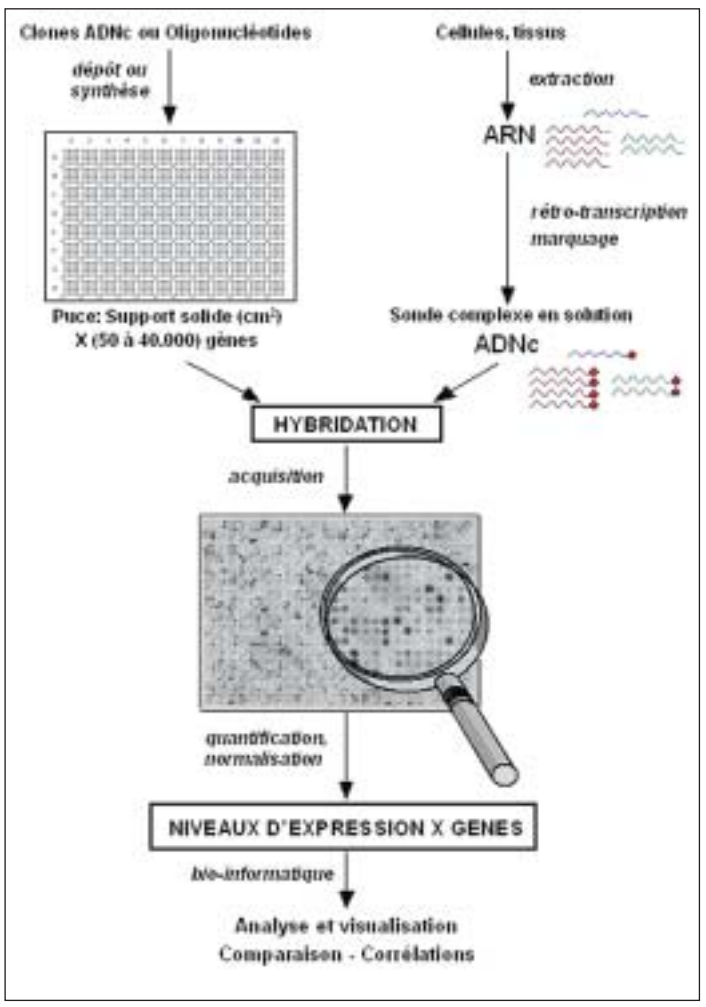


Figure 1: Principe de la mesure d'expression génique au niveau de l'ARN à l'aide des Puces à ADN.

moléculaire (combinaison de plusieurs gènes) associée à un phénotype d'intérêt (la rechute métastatique par exemple). Elle fait appel à des outils bio-informatiques sophistiqués pouvant traiter l'énorme quantité de donnes produites.

Applications en cancérologie

Les champs d'applications sont nombreux dans les domaines fondamental, pharmaceutique et clinique. En recherche fondamentale, la technologie permet d'identifier les anomalies d'expression associées à l'apparition ou l'évolution de la maladie. Certaines d'entre elles sont directement impliquées dans ces phénomènes et représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles. Beaucoup ne sont en fait que des phénomènes associés qui n'ont pas de rôle pathogénique direct, mais qui constituent des marqueurs diagnostiques ou pronostiques possibles. Des études fonctionnelles sur modèles expérimentaux au moyen d'outils plus classiques de biologie permettent ensuite de différencier ces deux sortes d'altérations. L'enjeu majeur est le développement de nouvelles drogues. Les médicaments produits par l'industrie pharmaceutique étaient jusqu'à présent le fruit de manipulations chimiques, avec un délai excédant une dizaine d'années avant leur mise sur le marché, pour un coût de l'ordre de plusieurs milliards de francs. Relativement peu de molécules étaient ciblées (environ 500) par rapport aux centaines de milliers de protéines codées par nos gènes. La Génomique à haut débit permet à l'industrie d'accélérer - et donc de mieux rentabiliser - l'identification de nouvelles cibles moléculaires et le développement de *mechanism-based drugs*. Ceci explique l'engouement et les forts investissements des sociétés pharmaceutiques dans la technologie des Puces à ADN. On peut par exemple chercher à identifier des gènes clés en comparant les profils d'expression génique de divers stades de progression du cancer du sein, du tissu mammaire normal aux métastases. Une autre application vise à mieux caractériser les gènes impliqués dans la maladie, en termes de fonction ou de partenaires d'interaction. L'analyse de modèles expérimentaux (lignées cellulaires, animaux transgéniques ou knock-out…) permet d'évaluer les conséquences transcriptionnelles de l'activation ou inactivation de ces gènes d'intérêt. Ces approches permettent une véritable dissection et une meilleure compréhension des réseaux de régulation génique transcriptionnelle, permettant non seulement de mieux caractériser des gènes d'intérêt, mais aussi d'établir une vision moléculaire plus globale de la cellule cancéreuse, avec l'espoir de déceler des points complémentaires d'intervention thérapeutique potentielle. Un autre domaine d'applications assez proche concerne la caractérisation des mécanismes moléculaires d'action des médicaments, autorisant l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques secondaires. Le problème de la résistance thérapeutique est également abordé, qu'il s'agisse de la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie… En clinique, la technologie ouvre la possibilité de caractériser des échantillons sains ou malades non plus seulement par leur aspect macro- et microscopique, mais aussi par la détermination du niveau d'expression de centaines ou milliers de gènes. On peut espérer définir de nouvelles sous-classes de pathologies non reconnues par les facteurs histo-cliniques conventionnels, identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques ou prédictifs de la réponse au traitement. Plusieurs publications récentes témoignent par exemple de ce potentiel dans l'évaluation pronostique des cancers, notamment lymphomes, leucémies aigues et cancer du sein. Les profils d'expression génique définis dans le cadre d'études rétrospectives ont permis de révéler de nouvelles classes pronostiques du cancer du sein (Figure 2), non identifiables par les moyens conventionnels, dans des groupes de tumeurs d'apparence clinique et histologique homogène, mais hétérogènes sur le plan évolutif. Ces études concernaient des formes localisées de la maladie et des formes localement avancées. Dans le premier cas, les analyses ont porté sur la tumeur après exérèse chirurgicale. Nous avons identifié un jeu de 40 gènes dont l'expression combinée permettait de distinguer, dans un groupe de tumeurs de mauvais pronostic traitées par chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline, trois classes de patientes équilibrées sur les facteurs pronostiques classiques mais présentant une survie significativement différente à 5 ans. Une équipe hollandaise s'est intéressée aux formes localisées sans envahissement ganglionnaire axillaire, non traitées par chimiothérapie adjuvante. Les auteurs ont identifié un jeu de 70 gènes qui différenciait les tumeurs ayant développé des métastases dans les 5 ans et celles qui en étaient indemnes au-delà. Cette signature a ensuite été validée sur une série de 295 patientes avec et sans envahissement ganglionnaire. Une troisième équipe s'est intéressée au cancer du sein localement avancé, l'analyse portant sur la biopsie tumorale réalisée avant chimiothérapie. Les auteurs ont défini un jeu de 496 gènes dont l'expression définissait 5 classes très différentes du point de vue de leur signature transcriptionnelle et de la survie à long terme. Enfin, trois équipes ont récemment rapporté l'identification de signatures d'expression génique du cancer du sein associées à la réponse thérapeutique à la chimiothérapie néo-adjuvante. Dans toutes ces études, les signatures moléculaires pronostiques et/ou prédictives paraissaient plus performantes que les classifications conventionnelles laissant envisager une prise en charge thérapeutique plus appropriée. Toutes sont en phase de validation avant leur éventuelle incorporation dans des essais cliniques prospectifs.

Autres analyses moléculaires à grande échelle

Les Puces à ADN représentent une des technologies d'analyse moléculaire les plus excitantes développées ces dernières années. Dans les études citées ci-dessus, elles ont été utilisées pour mesurer l'expression des gènes au niveau de l'ARN. Mais leur utilisation peut s'étendre à ***l'analyse de l'ADN*** (**Génome**)

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 47

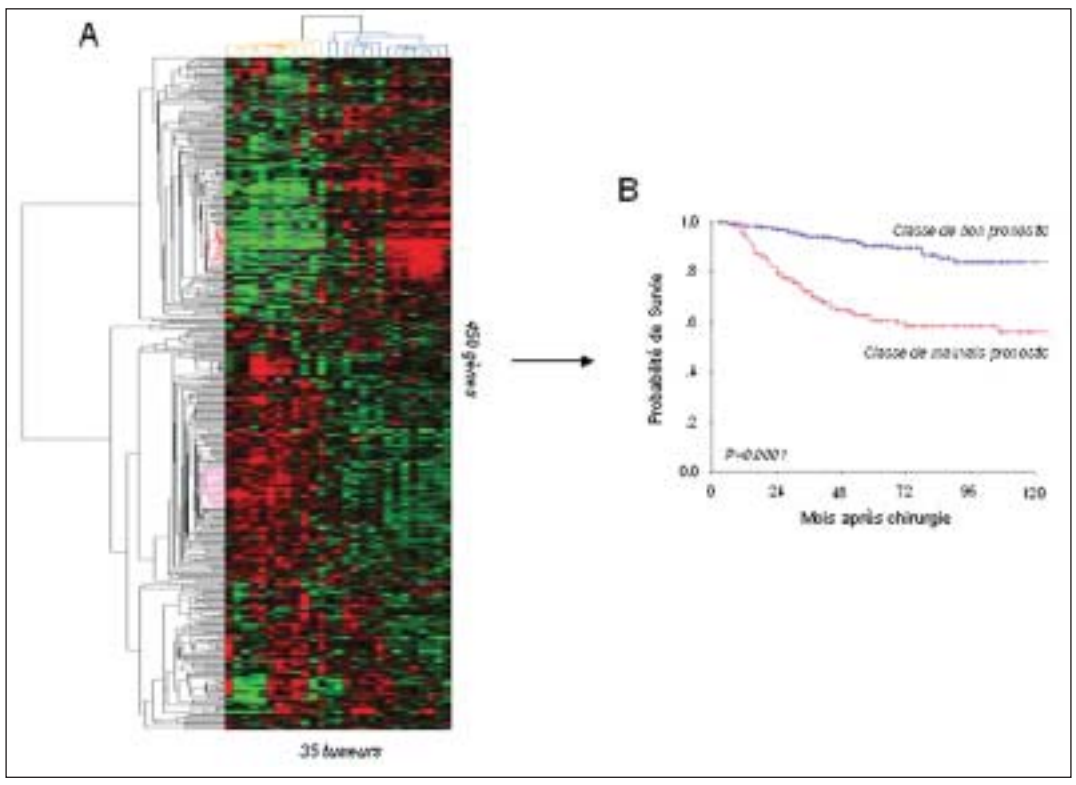


Figure 2: Identification de deux classes de tumeurs par classification hiérarchique établie à partir des niveaux d'expression génique mesurés sur Puces à ADN.

Nous avons mesuré le niveau d'expression de ~450 gènes déposés sur Puces à ADN dans 35 tumeurs. (A) : Les niveaux d'expression sont présentés sous la forme d'un tableau où chaque colonne représente un échantillon et chaque ligne représente un gène. Pour chaque gène, les résultats sont rapportés au niveau d'expression médian à travers les tumeurs, et sont représentés par une échelle de couleur allant du rouge pour les gènes sur-exprimés au vert pour les gènes sous-exprimés. Les carrés gris indiquent les données manquantes. Un *clustering* ou classification hiérarchique a été appliqué aux échantillons et aux gènes sur la base des niveaux d'expression génique: les échantillons les plus similaires entre eux selon leur profil d'expression global des 450 gènes sont regroupés sur l'axe horizontal, de même que les gènes sur l'axe vertical. La longueur des branches du dendrogramme (arbre hiérarchique) reliant les éléments reflète leur degré de similarité. Le *clustering* sépare nettement les tumeurs en deux classes (branches rouges et bleues dans le dendrogramme). (B) : Les 2 classes de tumeurs définies par le *clustering* (courbes rouge et bleue) uniquement sur la base des profils d'expression présentent une survie significativement différente.

avec par exemple le séquençage des gènes par hybridation pour la recherche de mutations géniques comme celles de BRCA1 ou pour l'analyse des sites de polymorphisme, les *Single Nucleotid Polymorphisms* ou SNPs. On peut aussi rechercher des régions chromosomiques d'amplification ou de délétion par hybridation génomique comparative sur Puces à ADN et non plus sur chromosomes en métaphase : c'est la *CGH array*.

Parmi les autres outils d'analyse en pleine expansion et complémentaires des précédents, figurent les outils d'analyse protéomique et les *tissue microarrays*. Le ***Protéome*** désigne l'ensemble des protéines exprimées par le génome d'une cellule ou d'un tissu à un moment donné. Son analyse est nécessaire car connaître la séquence des gènes (ADN) et leur niveau d'expression (ARN) n'est pas suffisant pour disséquer la complexité du fonctionnement cellulaire normal ou pathologique, prédire la fonction d'une protéine ou son rôle dans le développement de la maladie… L'expression d'un gène au niveau de son ARN n'est pas nécessairement le reflet de l'abondance de la (ou des) protéine(s) correspondante(s). Un même gène peut permettre la synthèse de protéines différentes. Enfin, les protéines peuvent subir un grand nombre de modifications post-traductionnelles qui influencent leur activité et dans certains cas contribuent au développement du cancer. Mais, l'étude du Protéome représente un enjeu technique important, probablement plus difficile que celui du Génome ou du Transcriptome. Elle est aujourd'hui essentiellement basée sur l'électrophorèse bidimensionnelle ou la chromatographie couplées à la spectrométrie de masse qui permettent de séparer et caractériser quelques centaines de protéines par jour à partir d'échantillons complexes (cellules, tissus solides ou fluides biologiques). Cette approche est complémentaire des autres approches tant en recherche fondamentale (mieux comprendre le réseau d'interactions protéiques des tumeurs) qu'en recherche appliquée où elle constitue un outil puissant pour l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques ou pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

Une fois qu'un marqueur potentiel a été identifié par les techniques précédentes au niveau du Transcriptome, du Génome ou du Protéome, son importance clinique doit être établie sur plusieurs centaines ou milliers de tumeurs. Pour diverses raisons, les technologies précédemment citées ne sont pas les techniques de choix. Traditionnellement, les anatomo-pathologistes ont utilisé l'immunohistochimie (IHC) sur coupes de paraffine pour analyser l'expression protéique de marqueurs d'intérêt, analysant ainsi un grand nombre de tumeurs avec un recul clinique souvent très long. Mais, jusqu'à présent, l'IHC - et l'hybridation *in situ* - étaient réalisées lame après lame, et l'étude de 1000 tumeurs imposait le marquage et la lecture de 1000 lames différentes. Ceci peut maintenant être réalisé à « l'échelle génomique » à l'aide des ***tissue microarrays*** qui permettent, sur un format miniaturisé de la taille d'une lame de verre, l'analyse et la visualisation de cibles moléculaires (aux niveaux ADN, ARN ou protéine) dans des milliers d'échantillons tissulaires simultanément. Le principe est le suivant : des cylindres tissulaires tumoraux (sélectionnés après marquage standard) de 0.6 mm de diamètre et 3-4 mm de hauteur sont prélevés à l'aide d'un robot dans des blocs de paraffine (blocs donneurs). Ils sont ensuite déposés de façon ordonnée dans un bloc receveur de 45 x 25 mm, avec un espace inter-cylindre de 0,8 mm. Environ 300 sections consécutives de 5 µm d'épaisseur sont ensuite réalisées dans ce bloc et déposées sur lame de verre. Dans ces conditions, ~1.000 tumeurs peuvent être représentées sur chaque lame et être testées par IHC, hybridation *in situ* (ADN ou ARN). Cette technique accélère ainsi la recherche de corrélations entre des altérations moléculaires et les paramètres histocliniques des tumeurs. Les autres avantages sont nombreux par rapport aux techniques conventionnelles : rapidité des analyses, économie de temps et d'argent (moins de réactifs et de temps de travail), utilisation de matériel archivé pas toujours utilisable avec les autres approches, préservation d'une information morphologique sur l'origine cellulaire de la cible. Enfin, les milliers d'échantillons sont testés simultanément selon la même méthodologie (meilleure reproductibilité et fiabilité) et l'analyse de différentes cibles moléculaires est réalisable sur des lames consécutives très similaires. De nombreux travaux ont déjà montré l'intérêt de

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 48

combiner les approches Puces à ADN et *tissue microarrays* en cancérologie.

Conclusion

Ces techniques de Génomique, Puces à ADN et autres technologies d'analyse à grande échelle, marquent certainement un tournant dans l'approche moléculaire et la prise en charge clinique des cancers. Elles représentent un outil sans précédent pour découvrir et disséquer la complexité moléculaire des tumeurs (Figure 3). Obtenus sur des séries relativement petites, les travaux publiés ont révélé une grande hétérogénéité moléculaire des cancers que les analyses classiques ne pouvaient appréhender. Les retombées attendues paraissent multiples : identification de nouvelles classes diagnostiques et/ou pronostiques permettant d'orienter les patientes vers la stratégie thérapeutique la mieux adaptée ; à partir de l'identité des gènes dérégulés, meilleure compréhension de l'oncogenèse (en termes d'agressivité des tumeurs, de résistance…), mais aussi développement de thérapeutiques plus spécifiques, offrant des alternatives au traitement standard dans les classes de mauvais pronostic.

Au-delà de l'accès encore relativement limité et du coût des technologies qui s'améliorent, certains problèmes devront être résolus pour que ces promesses aboutissent avec des applications directes chez les patients. Les résultats devront être validés sur de grandes séries rétro- puis prospectives intégrant plusieurs centaines d'échantillons avant toute application clinique. Le succès de ces études futures dépendra de collaborations étroites entre chercheurs de différentes disciplines (cliniciens, anatomopathologistes, biologistes, bio-informaticiens, mathématiciens…), de la qualité et la quantité des échantillons tumoraux disponibles au sein des tumorothèques (avec toutes leurs annotations informatisées), de l'amélioration des technologies et outils d'analyse et bien évidemment du bon *design* des études.
Il est donc très probable que cette approche moléculaire à haut débit affectera le développement de nouvelles thérapeutiques et la prise en charge des patients par les générations actuelle et future de médecins. Même si des challenges persistent avant qu'elle ne devienne réalité, cette médecine moléculaire, personnalisée, plus logique et structurée, complémentera et/ou remplacera avec le temps notre pratique traditionnelle basée sur des facteurs cliniques et histologiques. ■

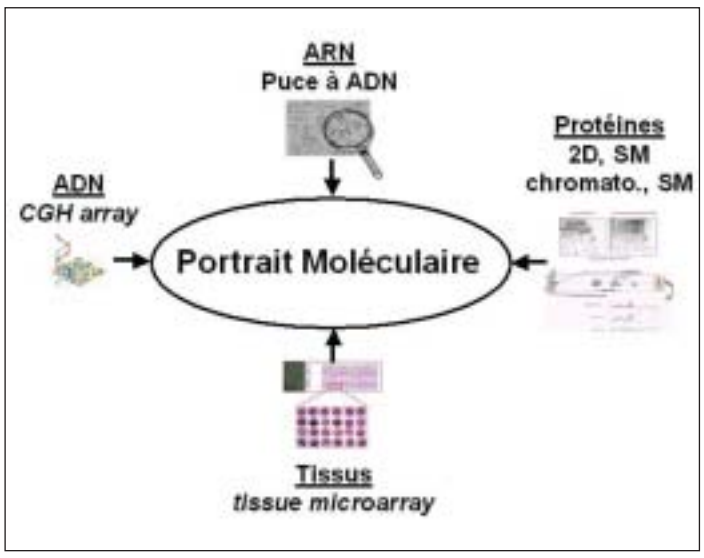


Figure 3 : Analyses moléculaires à grande échelle des tumeurs.
Différents techniques d'analyse à grande échelle permettent d'analyser l'activité de plusieurs milliers de molécules simultanément dans un échantillon biologique. Elles concernent l'ADN (analyse du Génome avec par exemple la technique de *CGH array*), l'ARN (analyse du Transcriptome avec par exemple les Puces à ADN) et les protéines (analyse du Protéome avec l'électrophorèse bidimensionnelle 2D ou la chromatographie couplées à la spectrométrie de masse SM). Les gènes ou protéines d'intérêt identifiés par ces approches peuvent ensuite être testés individuellement sur plusieurs centaines de tissus tumoraux différents (jusqu'à 1000 aujourd'hui) simultanément sur t*issue microarray*.

Bibliographie

1. Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nat Rev Genet, 2000; 1(1): 48-56.
2. TheChippingForecast. Nature Genetics, 1999; 21 Supplement (Initial sequencing and analysis of the human genome): 1-60.
3. Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C, Viens P, Jordan BR, Birnbaum D. Gene expression profiling of cancer by use of DNA arrays: how far from the clinic? Lancet Oncol, 2001; 2(11): 674-82.
4. Sgroi DC, Teng S, Robinson G, LeVangie R, Hudson JR, Jr., Elkahloun AG. In vivo gene expression profile analysis of human breast cancer progression. Cancer Res, 1999; 59(22): 5656-61.
5. Luzzi V, Holtschlag V, Watson MA. Expression profiling of ductal carcinoma in situ by laser capture microdissection and high-density oligonucleotide arrays. Am J Pathol, 2001; 158(6): 2005-10.
6. Cui XS, Donehower LA. Differential gene expression in mouse mammary adenocarcinomas in the presence and absence of wild type p53. Oncogene, 2000; 19(52): 5988-96.
7. Kudoh K, Ramanna M, Ravatn R, et al. Monitoring the expression profiles of doxorubicin-induced and doxorubicin-resistant cancer cells by cDNA microarray. Cancer Res, 2000; 60(15): 4161-6.
8. Duan Z, Feller AJ, Penson RT, Chabner BA, Seiden MV. Discovery of differentially expressed genes associated with paclitaxel resistance using cDNA array technology: analysis of interleukin (IL) 6, IL-8, and monocyte chemotactic protein 1 in the paclitaxel-resistant phenotype. Clin Cancer Res, 1999; 5(11): 3445-53.
9. Li Z, Li JJ. Effector genes altered in mcf-7 human breast cancer cells after exposure to fractionated ionizing radiation. Radiat Res, 2001; 155(4): 543-53.
10. Certa U, Seiler M, Padovan E, Spagnoli GC. High density oligonucleotide array analysis of interferon- alpha2a sensitivity and transcriptional response in melanoma cells. Br J Cancer, 2001; 85(1): 107-14.
11. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 2000; 403(6769): 503-11.
12. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. Nat Med, 2002; 8(1): 68-74.
13. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med, 2002; 346(25): 1937-47.
14. Yang YH, Dudoit S, Luu P, et al. Normalization for cDNA microarray data: a robust composite method addressing single and multiple slide systematic variation. Nucleic Acids Res, 2002; 30(4): e15.
15. Bullinger L, Dohner K, Bair E, et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. N Engl J Med, 2004; 350(16): 1605-16.
16. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. N Engl J Med, 2004; 350(16): 1617-28.
17. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001; 98(19): 10869-74.
18. Bertucci F, Nasser V, Granjeaud S, et al. Gene expression profiles of poor-prognosis primary breast cancer correlate with survival. Hum Mol Genet, 2002; 11(8): 863-72.
19. van 't Veer LJ, Dai H, van De Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature, 2002; 415(6871): 530-6.
20. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med, 2002; 347(25): 1999-2009.
21. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. Lancet, 2003; 362(9381): 362-9.
22. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol, 2004; 22(12): 2284-93.
23. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. Cancer Res, 2004; in press.
24. Hacia JG. Resequencing and mutational analysis using oligonucleotide microarrays. Nat Genet, 1999; 21(1 Suppl): 42-7.
25. Wang DG, Fan JB, Siao CJ, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single- nucleotide polymorphisms in the human genome. Science, 1998; 280(5366): 1077-82.
26. Pinkel D, Segraves R, Sudar D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet, 1998; 20(2): 207-11.
27. Pollack JR, Perou CM, Alizadeh AA, et al. Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays. Nat Genet, 1999; 23(1): 41-6.
28. Lawrie LC, Fothergill JE, Murray GI. Spot the differences: proteomics in cancer research. Lancet oncol, 2001; 2(5): 270-7.
29. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. Nat Med, 1998; 4(7): 844-7.
30. Monni O, Barlund M, Mousses S, et al. Comprehensive copy number and gene expression profiling of the 17q23 amplicon in human breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001; 98(10): 5711-6.
31. Dhanasekaran SM, Barrette TR, Ghosh D, et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. Nature, 2001; 412(6849): 822-6.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 49

Dr Mâamar Abboura

traitement du cancer du colon

par le Dr Mâamar Abboura et le Dr Merhan Howaizi,
service de gastroentérologie et hépatologie
CH Eaubonne Montmorency

Avec 36 500 nouveaux cas annuels, le cancer colorectal (CCR) se situe au 3e rang des cancers en France. L'incidence du cancer du rectum a diminué et s'est stabilisée, alors que celle du cancer du colon a augmenté. L'augmentation était plus marquée pour les cancers du colon droit que pour les cancers du colon gauche. Le pronostic de ce cancer reste sombre, avec un taux de survie à 5 ans d'à peine 40 %. Le CCR est responsable de 20 000 décès par an.

La grande majorité de ces cancers (94 %) survient chez les sujets âgés de plus de 50 ans, sans facteur de risque identifié. Une personne sur 25 développera un cancer colorectal avant l'âge de 74 ans. Le taux de décès par le CCR est resté stable durant les 20 dernières années, malgré la baisse de la mortalité péri opératoire.

Le CCR est un cancer qui remplit les conditions permettant d'envisager un dépistage de masse dont l 'objectif principal est d'identifier, dans une population indemne, les sujets atteints d 'un cancer curable ou de lésion précancéreuse, afin de diminuer la mortalité. Seul un dépistage organisé de manière rigoureuse et permettant un contrôle de qualité est efficient.

Des progrès restent à faire pour en améliorer le pronostic, ne serait - ce que par l'application des données bien établies de la littérature. Les pratiques hors normes sont, en effet, loin d'être exceptionnelles. A cet effet a eu lieu en janvier 1998 à Paris une conférence de consensus sur ce thème dans le but d'harmoniser les pratiques autour des aspects essentiels du CCR (1).

Principes généraux :

Le traitement curatif du CCR passe en premier par la résection chirurgicale ou endoscopique pour les tumeurs limitées de la muqueuse.

Dès que le diagnostic est posé, en général par une coloscopie indiquée en raison de symptômes qui évoquent une organicité, un court bilan d'extension doit permettre d'éliminer une maladie métastatique.

Ce bilan comprend, pour l'essentiel, une échographie hépatique à la recherche de localisation secondaire et une radiographie pulmonaire. En effet, deux tiers des métastases siègent dans le foie et parmi les localisations extra hépatiques, 15 à 20 % sont pulmonaires. La palpation des aires ganglionnaires permet d'écarter une adénopathie de Troisier (1).

I/ Traitement endoscopique

Les carcinomes in situ peuvent faire l'objet d'un traitement endoscopique exclusif (6 % des CCR). Cette exérèse obéit à des règles strictes. L'exérèse des gros polypes sessiles par fragmentation est déconseillée.

L'exérèse s'adresse idéalement aux polypes dont la base d'implantation permet l'ablation en un temps. La polypectomie endoscopique est suffisante en cas de cancer intra-muqueux si l'exérèse est complète (1).

En cas d'adénocarcinome invasif, l'analyse histologique du polype doit remplir les critères suivants :

- exérèse et examen anatomopathologique complets,
- marges de sécurité supérieures à 1 mm,
- absence d'embols lymphatiques caractéristiques,
- absence d'envahissements veineux,
- cancer bien ou moyennement différencié grade 1 ou 2.

Si un de ces facteurs manque, une résection chirurgicale complémentaire après polypectomie permet d'éliminer tout risque de récidive tumorale.

II/ Traitement chirurgical

1/chirurgie à visée curative

La colectomie réglée reste actuellement le seul traitement électif des cancers coliques.

Plus de 90 % des malades sont opérables et, pour 80 % d'entre eux, l'exérèse est curative (1).

La laparotomie est précédée d'une préparation colique de 24 à 36 heures par des lavements antiseptiques à la bétadine et une antibioprophylaxie par Rocéphine-Flagyl pour la prévention des complications infectieuses abdominales.

L'exploration per-opératoire apprécie l'infiltration tumorale, l'extension ganglionnaire et péritonéale et recherche une métastase hépatique soit par la palpation bi-manuelle soit par l'échographie per-opératoire (1).

La colectomie comporte une résection du colon tumoral passant au large de la lésion avec curage ganglionnaire emportant les ganglions centraux après ligature des pédicules vasculaires à leur origine (1).

Le respect de ces deux principes amène à définir quatre types de colectomies adaptées à la topographie de la tumeur qui sont : les colectomies droite, transverse, segmentaires gauches haute et basse.

Le cancer multiple, des adénomes disséminés, peuvent imposer une colectomie subtotale ou totale. En revanche, le polype malin peut être traité par simple résection endoscopique emportant largement le pied du polype. Cependant, lorsque la lésion est peu différenciée ou de type colloïde muqueux, ou lorsque l'exérèse a été incomplète, une colectomie segmentaire est indiquée (1).

La technique doit s'adapter à certains types particuliers de lésions : l'envahissement de la paroi abdominale ou les formes localement avancées peut amener à élargir la colectomie avec nécessite d'une exérèse en monobloc des organes supposés envahis sans dissection ni rupture de la pièce car le risque de dissémination intra-péritonéal et l'aggravation du pronostic sont bien établis (1).

Le traitement coelioscopique des cancers coliques comporte des avantages réels mais moins significatifs que pour d'autres indications de la coelioscopie. En effet, les résultats des études randomisées comparant la chirurgie classique à la chirurgie coelioscopique montrent une réduction significative des pertes sanguines, du temps de reprise du transit, de la durée d'hospitalisation, et une amélioration de la survie spécifique sans amélioration significative de la survie globale avec le traitement coelioscopique. La chirurgie coelioscopique, du fait du risque de greffe néoplasique au niveau des trajets de trocarts dont la fréquence réelle n'est pas encore bien évaluée, n'était pas recommandée en dehors du cadre des études prospectives et après le consentement éclairé des patients (1), (2).

2/ chirurgie d'urgence

2-1 L'occlusion complique 10 à 15 % des cancers coliques.

• Les cancers du colon droit et transverse sont traités généralement par une hémicolectomie droite élargie au besoin vers le côté gauche.

• Les cancers du colon gauche:

La colostomie première par une voie élective est la méthode de référence. Elle est réalisable chez tous les patients. Deux à trois semaines plus tard, une résection tumorale avec anastomose et fermeture de la colostomie est réalisée (1).

La chirurgie en deux temps doit être préférée chaque fois que possible à celle en trois temps (1).

La colectomie segmentaire avec lavage per-opératoire doit être préférée sur le plan fonctionnel à la colectomie totale, en particulier chez les patients ayant une fonction anale déficiente ou lorsque l'anastomose doit porter sur le moyen rectum.

La colectomie sub-totale avec anastomose iléo-sigmoïdienne ne peut être envisagée d'emblée que si la tumeur n'est pas trop basse et si la fonction anale est correcte.

La colectomie totale est indiquée en cas de lésions coliques ischémiques pré-perforatives ou en cas de cancers synchrones.

2-2 La perforation (1 à 8 % des cas) entraîne une péritonite responsable d'une mortalité très élevée.

En cas de perforation in situ, la résection est effectuée sans rétablissement de la continuité digestive du fait de l'absence de préparation colique ou de l'existence d'une péritonite.

En cas de perforation diastatique du caecum, plutôt qu'une caecostomie il vaut mieux réséquer le colon ischémié en emportant la tumeur sans rétablissement de la continuité digestive. Si le péritoine est peu septique, on peut envisager une colectomie sub-totale avec anastomose (1).

Anatomopathologie

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a une importance capitale pour la suite du traitement et le pronostic. En effet, cet examen doit être le plus précis possible en termes d'extension pariétale, du siège et du nombre de ganglions prélevés et leur caractère métastatique ou non. Pour évaluer l'extension ganglionnaire, il est recommandé d'examiner au moins 8 ganglions lymphatiques (1). La classification TNM est indiscutablement la meilleure classification histo pronostique, distinguant de façon indépendante 5 stades d'envahissement pariétal et trois stades d'envahissement ganglionnaire.

Le type histologique et le degré de différenciation des adénocarcinomes devraient également être précisés.

En effet, si la mortalité globale est de l'ordre de 41 % à 5 ans, elle est surtout fonction du stade de découverte et de la prise en charge thérapeutique. Plus tôt se situent le diagnostic et le traitement, meilleurs sont le pronostic et les résultats.

Ainsi, la survie à 5 ans après l'exérèse est pratiquement linéaire selon le degré d'infiltration pariétale du cancer.

Outre, l'extension tumorale pariétale et ganglionnaire, un grand nombre de facteurs pronostiques morphologiques ont été étudiés:

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 51

– la présence de nodules tumoraux métastatiques palpés macroscopiquement dans le tissu adipeux péricolique grève le pronostique des tumeurs T3 N + M0.
– L'invasion veineuse est le meilleur facteur prédictif de métastases viscérales.
– Le phénotype RER + (instabilité des microsatellites 15 % des cas), associé à une meilleure survie spontanée, serait un facteur prédictif de la mauvaise réponse de la chimiothérapie adjuvante des stades II et III.

III/ Indications thérapeutiques

Les cancers au stades I de TNM présentent un risque de récidive assez faible et le traitement chirurgical seul garantit la guérison dans la majorité des cas (56 %).

Les cancers au stades II ont un risque de récidive estimé à 29 %, ce qui peut paraître non négligeable. Cependant, aucune étude contrôlée n'a pu mettre en évidence le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II.

En revanche, une chimiothérapie adjuvante peut être discutée pour des sujets jeunes et demandeurs ayant des facteurs pronostiques défavorables (extension aux organes de voisinage, occlusion ou perforation initiale (13), exérèse chirurgicale de moins de 6 ganglions (14), tumeur peu différenciée (15) et aneuploïdie (13).

Les cancers au stades III, le risque de récidive est de l'ordre de 50 %. Depuis 1990 , on dispose de plusieurs études contrôlées qui mettent en évidence une augmentation de la survie globale de 15 à 20 % après chimiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie seule dans les stades III. En effet, la survie augmente de façon très significative avec le nombre de ganglions éxaminés avec également un bénéfice net en cas d'atteinte ganglionnaire.

Modalités de la chimiothérapie adjuvante

Le protocole recommandé est le FUFOL.

Ce traitement doit donc être mis en œuvre avant le 35e jour post opératoire.

Trois schémas sont préconisés avec une efficacité variable :

-FUFOL : acide folinique 200 mg/m2/j ou acide l-folinique 100 mg/m2/j en bolus IV de 10 min puis 5FU 375 mg/m2/j en perfusion de 30 min dans 250ml de G5 % de J1 à J5 tous les 28 jours pendant 6 mois (3).

-FUFOL faible : acide folinique 20 mg/m2/j ou acide l-folinique 10 mg/m2/j en bolus IV de 10 min puis 5 FU 425 mg/m2/j en bolus IV de 3 min dans du sérum physiologique de J1 à J5 tous les 28 jours pendant 6 mois (4).

-LV5FU2 : acide folinique 200 mg/m2 (ou ac. l-folinique 100 mg/m2) en 2 h dans 250 ml de G5 % puis 5FU 400 mg/m2 en 10 min dans 100 ml de G5 %, puis 5 FU 1200 mg/m2 en perfusion continue de 44 h dans G5 % dans infuseur portable (QSP 220 ml ; 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable ; à J2, clamper infuseur de H 24 à H 26 pour passer AF en 2H et 5 FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours pendant 6 mois avec évaluation après 4 cures (2 mois) (6).

Le schéma LV5FU2 est préféré en raison de sa moindre toxicité hématologique et digestive mais sans apporter de bénéfice réel en termes de survie sans récidive par rapport au schéma standard (16). L'efficacité de ce schéma est en cours de confirmation dans les cancers stades III.

La tolérance de ces traitements est assez bonne. Les effets secondaires sont dose-dépendants et sont pour les plus fréquents représentés par les troubles digestifs (nausées et vomissements, diarrhée), la stomatite, le syndrome main-pied et une leuconeutropénie. Ilest à noter que le 5FU présente une cardiotoxicité de mécanisme obscur et de ce fait il est contre-indiqué en cas d'antécédents cardiaques de type ischémique.

– FOLFOX 4 : Les résultats récents de l'éssai MOSAIC (17) comparant FOLFOX4 et LV5FU2 dans les cancers coliques (dont 40 % stades II et 60 % stades III) en situation adjuvante ont conclu à une amélioration significative de la survie sans rechute à 3 ans avec le FOLFOX4 pour les cancers stades III (réduction de 23 % du risque relatif de rechute) au prix d'une neurotoxicité grade 3. Si celle ci conduit à un gain de survie brute à 5 ans, ce schéma deviendrait une option recommandée dans les cancers coliques stades III.

Au stade de métastases (stade IV), la stratégie thérapeutique doit être adaptée à chaque cas. En effet, les métastases hépatiques sont synchrones dans 25 % des cas. Le risque de survenu de métastases hépatiques est corrélé au stade de la tumeur primitive. Le taux de survie spontanée est nul à 5 ans. La résection chirurgicale, qui reste le seul traitement permettant des guérisons, doit toujours être discutée en concertation pluridisciplinaire. Elle n'est cependant possible que dans 10 % des cas mais offre un taux de survie qui peut atteindre 25 % à 5 ans. L'utilité d'une chimiothérapie adjuvante après la résection curative de métastases n'est pas démontrée.

L'évaluation per-opératoire du degré d'envahissement hépatique doit être apprécié par l'échographie per-opératoire en analysant les rapports des tumeurs avec les structures vasculo-biliaires. En cas de petite métastase synchrone isolée, une résection en un temps de la tumeur primitive et de la métastase peut être préconisée. Dans le cas de métastases nécessitant une hépatectomie majeure, celle ci sera différée de 2 à3 mois, période pendant laquelle une chimiothérapie systémique est administrée (18).

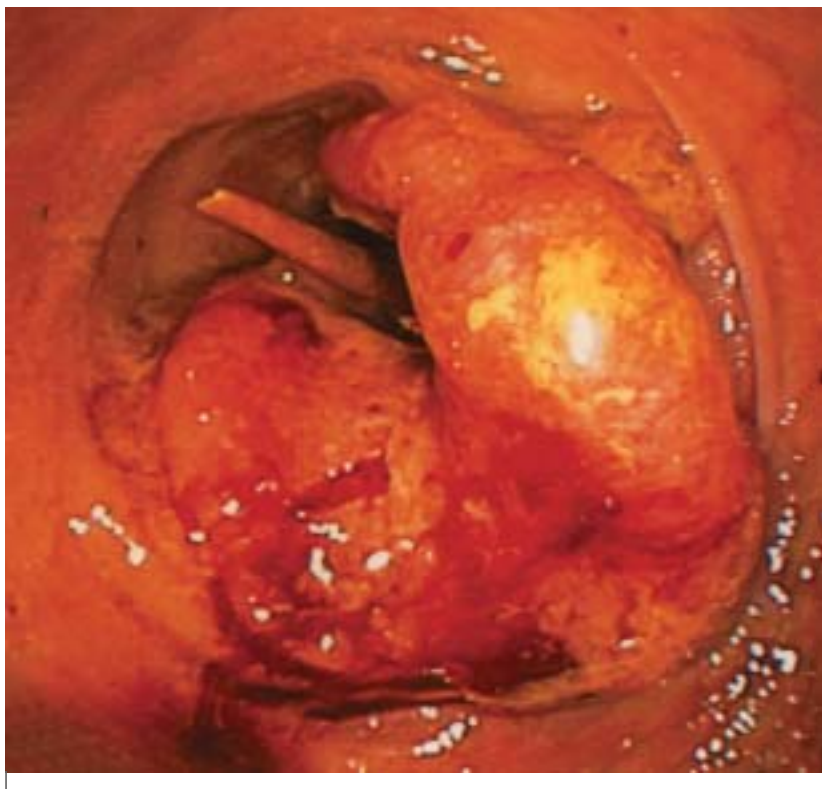
Si métastases pulmonaires associées, il faut plutôt débuter par l'exérèse hépatique et la chirurgie pulmonaire sera effectuée 2 mois plus tard, si elle reste possible.

En cas de métastase pulmonaire isolée, la résection peut offrir un taux de survie de 30 % à 5 ans (1).

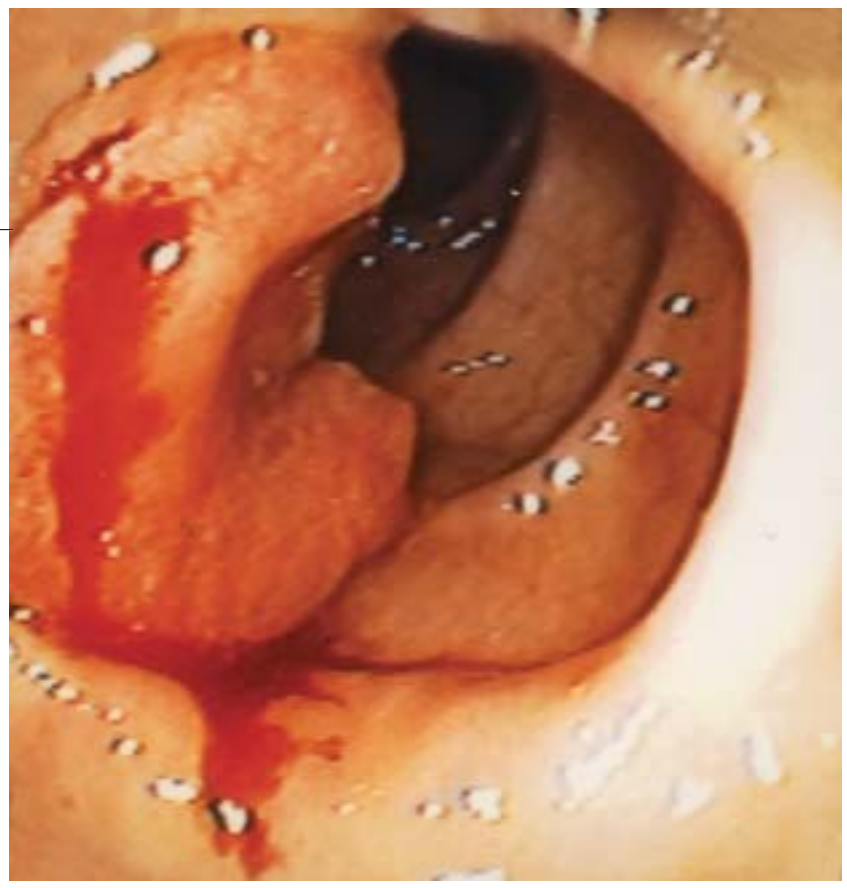
Dans la majorité des cas, l'étendue des localisations métastatiques dépasse les possibilités de résection curative. Il a été démontré que les résections palliatives n'apportent aucun bénéfice en termes de survie (1).

Plusieurs travaux ont montrés que la survie globale et la survie sans récidive semblent dépendre du stade de la tumeur primitive, nombre et la taille des métastases, taux d'ACE pré-opératoire, marge de parenchyme hépatique sain réséqué avec la métastase, délai d'apparition des métastases (19,20). Les récidives hépatiques après hépatectomie pour métastase peuvent faire l'objet d'une résection itérative (20) avec une durée moyenne de survie de 23 mois.

En cas de métastases synchrones non résecables d'emblée, la pose d'endoprothèse colique et la résection de la tumeur primitive sont deux



MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 52



alternatives de choix si celle ci est symptomatique. En l'absence de contre-indication, une chimiothérapie systémique sera mise en route. Celle ci est à débuter dès le diagnostic sans attendre le stade symptomatique.
Schématiquement, trois groupes pronostiques sont à distinguer.
En cas de réponse à cette chimiothérapie, l'exérèse sera soit possible d'emblée, soit dans le cadre d'un plan stratégique faisant intervenir des résections en deux temps, une embolisation portale, une destruction par radiofréquence. Des survies de l'ordre de 50 % à 3 ans et 40 % à 5 ans ont été rapportées (21).
L'intervention chirurgicale est déraisonnable si l'altération de l'état général est majeure. Inversement, l'altération de l'état général peut être réversible si elle est due à une anémie, une anorexie liée aux symptômes. La correction de ces anomalies par une renutrition entérale transitoire peut rendre opérable un patient initialement inopérable.

IV/ Chimiothérapie palliative

Elle s'adresse à tous les patients en situation métastatique sans possibilité d'exérèse curative. Il est bien établi qu'elle retarde l'apparition des symptômes, améliore la qualité de vie même chez les sujets âgés, mais le bénéfice sur la médiane de survie est d'environ 6 mois.
Elle n'est cependant pas raisonnable chez les malades dont l'état général est très altéré, ou avec des métastases cérébrales non stabilisées où l'on cumule l'inefficacité avec les effets secondaires (1).
Modalités de la chimiothérapie palliative : Quatre options sont possibles :

– LV5FU2 :

– Raltitrexed (Tomudex*) : si contre – indication au 5FU (antécédents de toxicité grave sous 5FU, insuffisance cardiaque ou coronarienne évolutive) ou en cas d'espérance de survie limitée avec comme objectif principal le maintien de la qualité de survie.
Modalité : raltitrexed = 3 mg/m² en 15 min dans 250 ml de G5 % (voie périphérique et administration à domicile possible) toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures.

– Oxaliplatine (Eloxatine*) : associée au LV5FU2, cetteCT, la plus efficace en termes de réponses tumorales, est à recommander en cas de métastases à la limite de la résecabilité. Sa neurotoxicité limitante cumulative est généralement réversible. Le schéma optimal reste à déterminer (130 mg/m2 toutes les 3 semaines, 85 ou 100 mg/m² toutes les 2 semaines).
Modalité : ELOXFU 3= oxaliplatine 130 mg/m2 en 2 h dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié, toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures (8).
FOLFOX 4 = oxaliplatine 85 mg/m2 en 2 h dans 250 ml de G5 % en Y de l'a. folinique au J1 du LV5FU2 toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) (9).
FOLFOX 6 = oxaliplatine 100 mg/m2 en 2 h dans 250 ml de G5 % en Y de l'a. folinique au J1 du LV5FU2 simplifié, toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois).

– Précurseurs oraux du 5FU (Capécitabine = Xeloda*, UFT*) : la capécitabine a une place en monothérapie de première ligne métastatique, notamment pour les patients pour lesquels on ne souhaite pas de mettre en place de cathéter, au prix d'une toxicité cutanée type syndrome main-pied qui est la toxicité limitante de la capécitabine.
Modalités :
capécitabine = 1250 mg/m2 matin et soir, 2 semaines sur 3.
tégafur-uracile (UFT*) = 300 mg/m2 de tégafur en 3 prises (de 3 à 6 gél/j), associé à 90 mg/j d'a. folinique, en 3 prises. Traitement pendant 4 semaines sur 5.

– Les thérapeutiques ciblées : Le Bevacizumab et le Cetuximab.
Bevacizumab (Avastin*) : Anticorps monoclonal anti-VEGF (VEGF est le principal facteur de croissance de l'angiogenèse) semble donc représenter une avancée très importante dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne, associé au campto en dépit d'effets secondaires à type d'HTA bien contrôlée médicalement, de perforations digestives, et d'accidents thrombo-emboliques (22).

– Cetuximab (Erbitux*) : Anticorps monoclonal chimérique, inhibiteur sélectif du récepteur de l'EGF empêchant la liaison de celui-ci avec son ligand (EGF est le principal facteur de croissance tumorale), semble restaurer une certaine efficacité au campto en deuxième ligne thérapeutique après échec de celui-ci en première ligne. L'efficacité de l'Erbitux est corrélée à

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 53

l'apparition 3 semaines après le début du traitement d'un acné sévère (22).

En cas de progression sous CT, définie par l'augmentation de plus de 25 % de la somme du produit des deux plu s grands diamètres de lésions ou apparition de nouvelles lésions, une chimiothérapie de deuxième ligne permet le contrôle temporaire de la progression dans environ 50 % des cas. L'effet sur la durée et la qualité de vie n'est cependant démontrée qu'avec l'irinotécan.

– *Irinotécan (Campto*) :* risque de toxicité accru si mauvais état général, malade âgé, ictère ou antécédent de radiothérapie pelvienne (diarrhée, neutropénie, asthénie, alopécie). L'administration toutes les 2 semaines à 180 mg/m2 associée au LV5FU2 améliore beaucoup la tolérance.
Modalités :
– irinotécan = 350 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures (10).
-FOLFIRI : irinotécan 180 mg/m2 en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % au J1 du LV5FU2 simplifié en Y d'a. folinique 400 mg/m2 (ou l-folinique 200 mg/m2) en 2 h dans 250 ml G5 %, rincer puis 5FU 400 mg/m2 en 10 min dans 100 ml de G5 %, puis 5FU 2400 mg/m2 en perfusion continue de 44 h dans G5 % dans infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse-seringue portable. Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) (11).

– *Oxaliplatine (Eloxatine*) :* mêmes modalités qu'en première ligne après échec de LV5FU2 (8), (9).

– *5FU continu :* peu de réponses mais stabilisation dans 50 % des cas environ.
Modalité : 5FU continu = 5FU ; 250 à 300 mg/m2/j en IV continu dans infuseur, pompe ou pousse-seringue portable au long cours 8 semaines sur 9 jusqu'à toxicité ou progression (12).

Dans l'ensemble, ces protocoles sont tolérés de façon tout à fait acceptable. Tant que la balance efficacité-effets secondaires penche en faveur du premier, il est licite de poursuivre ce type de traitement.

Conclusion :

L'amélioration du pronostic du cancer colique est en grande partie le fruit des différentes études contrôlées qui ont pu dégager une attitude thérapeutique fondée sur la preuve scientifique. D'où l'intérêt de réaliser d'autres essais thérapeutiques comparant l'acquis avec d'autres stratégies thérapeutiques dans lesquelles une plus grande efficacité est pressentie. Il se révèle donc primordial d'y inclure un grand nombre de malades à fin de l'objectiver. L'avènement de la targeted-thérapie avec en particulier les thérapeutiques ciblées et l'apport des anticorps monoclonaux vont bouleversés tous les standards thérapeutiques dans les années à venir.
Il n'en reste pas moins que le pronostic du cancer du colon est globalement lié à son dépistage précoce, avant que les possibilités de résection curative ne soit dépassées. Les programmes de dépistage de masse par le test Hemoccult ont d'ores et déjà prouvé leur efficacité en diminuant la mortalité du CCR de 15 à 18 % en 10 ans (1). La réussite de ce programme de dépistage réside dans son organisation et le respect de son cahier des charges. ■

Bibliographie

1. Conférence de consensus ; prévention, dépistage, et prise en charge des cancers du colon, Gastroentérol. clin. biol., 1998, 22, 3bis : S1-191.
2. Slim K, Pezet D, Chipponi J, La chirurgie coelioscopique des cancers colorectaux est-elle licite ? Chirurgie, 1999 ; 124 : 77-83.
3. IMPACT, Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer, International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators, Lancet, 1995 ; 106 : 939-944.
4. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al., Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer, J. Clin. Oncol., 1997 ; 15 : 246-250.
5. Rougier Ph, Milan C, Lazorthes F et al., Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer, Br. J. Surg., 1995 ; 82 : 1397-1400.
6. de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al., Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French Intergroup Study, J. Clin. Oncol., 1997 ; 15 : 808-815.
7. Cunningham D, Zaleberg JR, Rath U et al., Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advances colorectal cancer, Ann. Oncol., 1996 ; 7 : 961-965.
8. Louvet C, Bleiberg F, Ganielin E., Oxaliplatin synergistic clinical activity with 5-FU in 5-FU + folinic acid schedule, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1996 ; 15 : 206a.
9. de Gramont A et al., A randomized trial of leucovorin and 5-FU with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1998 ; 17 : 257a.
10. Rougier Ph, Bugat R, Douillard JY et al., PhaseII study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy, J. Clin. Oncol., 1997 ; 15 : 251-260.
11. Ducreux M, Ychou M, Seitz JF, Etude de phase I-II avec escalade de dose du CPT11 associé au 5FU + acide folinique (schéma LV5FU2) toutes les deux semaines dans le traitement du cancer colorectal réfractaire au 5FU, Gastroenterol. Clin. Biol., 1998 ; 22 : A157.
12. Ducreux M, Rougier Ph, Voni-Hanitrimanga R et al., Chimiothérapie de deuxième ligne des métastases de cancers colorectaux par perfusions continues de 5-fluorouracile modulées par l'acide folinique ou le méthotrexate. Essai de phase I-II avec étude pharmacocinétique, Gastroenterol. Clin. Biol., 1996 ; 20 : 35A.
13. Witzig TE, Loprinzi CL, Gonchoroff NJ et al. DNA ploïdy and cell kinetic measurements as predictors of recurrence and survival in stages B2 and C colorectal adenocarcinoma. Cancer 1991 ; 68(4) : 879-88.
14. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N et al. Facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux de stades B de Dukes. Gastroenterol. Clin. Biol. 1997 ; 18 : 456-462
15. International Multicentre pooled analysis of B2 colon cancer trials (IMPACT B2). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer, J. clin. Oncol, 1999 ; 17 : 1356-1363.
16. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semi monthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of a randomized trial. J. Clin. Oncol.2003 ; 21 : 2896-903.
17. deGramont A, Banzi M, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Bridgewater J et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer : Results of the international randomized MOSAÏC trial. Proc. Am. SOC. Clin. Oncol 2003 ; 22 : 253a.
18. Elias D. Métastases hépatiques synchrones et résecables d'origine colorectale : Faut-il les réséquer d'emblée ou secondairement ? Hepato-Gastro 1996 ; 3 : 177-80.
19. Schede J, Stange R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery 1991, 110 : 13-29.
20. Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Schaal JC. Résection chirurgicale des métastases hépatiques. Enquête de l'association française de chirurgie. Springer-verlag 1992, 141-159.
21. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann. Surg 1996, 224 : 509-22.
22. Fernando HN, Hurwitz HI. Inhibition of vascular endothelial growth factor in the treatment of colorectal cancer. Semin. Oncol. 2003 ; 30 : 39-50.

MEP off 27 sp 2/12/04 13:47 Page 54

Suite de la page 31

transversale dépend directement la mise en œuvre effective et juste d'une gestion de la démographie et d'une VAE adaptées aux professions de santé.

Des précautions sémantiques à intégrer :

Elles sont de deux ordres :
D'une part, il existe des difficultés et un risque potentiel d'incompréhension et de confusion dès que l'on compare la compétence et son évaluation entre les systèmes de santé. En effet, la terminologie, souvent d'origine anglo-saxonne, est souvent variable en fonction des contextes nationaux. L'analyse des publications et autres rapports a montré de nombreux biais (surestimation et promotion de chaque organisation avec ses responsabilités). Toute comparaison des organisations de santé, des organisations professionnelles nécessite de bien prendre en compte l'environnement et les missions spécifiques des organisations. La traduction des termes entre français et anglais, et vice-versa augmente la complexité ; par exemple les termes « accréditation » ; « certification » ; « re-licensing » ; « re-registration », etc… ont des significations variables, souvent en fonction de la culture locale.
D'autre part, losqu'on évoque la compétence et son évaluation il faut établir à la fois les liens et la distinction avec l'évaluation des connaissances et l'évaluation des pratiques professionnelles. Par exemple, si la formation médicale continue, contribue à améliorer les compétences des professionnels, elle ne peut être assimilée à une démarche d'évaluation des compétences professionnelles telles qu'elle existe dans certains pays pour la profession médicale.

Des ouvertures réglementaires à prendre en compte

La loi du 4 mars 2002 a innové en ajoutant aux missions traditionnelles des ordres professionnels des professions médicales l'obligation de veiller à « la compétence » des professionnels : c'est ainsi que l'article L. 4121-2 du code de la santé publique dispose, à présent : « l'ordre des médecins, celui des chirurgiens-dentistes et celui des sages-femmes veillent au maintien des principes de moralité, de probité, de compétence et de dévouement indispensables à l'exercice de la médecine, de l'art dentaire, ou de la profession de sage-femme et à l'observation, par tous les membres, des devoirs professionnels, ainsi que des règles édictées par le code de déontologie prévu à l'article L.4127-1
Il est trop tôt pour mesurer les conséquences pratiques de ce dispositif. On peut, cependant, souligner que cette disposition fait bien référence à la « compétence » des professionnels, et on à leurs « connaissances » ou à leur « qualification ». des possibilités existaient cependant, dès avant la réforme du 4 mars 2002, pour les ordres professionnels, de prendre en compte la compétence d'un professionnel. L'article 70 du code de déontologie médicale dispose, en effet, que « tout médecin est, en principe, habilité à pratiquer tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement. Mais il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles, entreprendre ou poursuivre des soins, ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose. » Sachant que l'irrespect des règles déontologiques peut entraîner le prononcé de sanctions disciplinaires, les ordres professionnels pouvaient donc, dès avant la modification de l'article L. 4121-2 du code de la santé publique, opérée par la lois du 4 mars 2002, sanctionner disciplinairement un professionnel ayant fait preuve d'incompétence.

La mission nouvelle des ordres professionnels va-t-elle plus loin que la seule capacité de sanction disciplinaire ? Aucun argument de technique juridique ne vient étayer cette hypothèse. On peut cependant se demander, si tel n'était pas le cas, pourquoi le législateur aurait pris la peine de modifier les missions des ordres professionnels.

On constate, à l'issue de ces développements, que la construction juridique de la profession médicale est dominée par une logique première selon laquelle la qualification par la possession d'un diplôme atteste seule de la compétence professionnelle, sans vérifications, au- delà de l'acquisition de connaissances attestée par le diplôme, de la capacité effective d'un professionnel à « bien » exercer sa profession.

Si la responsabilité des Ordres professionnels est engagée, d'autres acteurs interviennent : notamment les organisations professionnelles (représentations professionnelles, collèges…) l'Université, et les établissements de santé. Ils doivent tous être engagées à des niveaux différents dans cette démarche résolument transversale. ■

BULLETIN D'ABONNEMENT

OUI je désire souscrire un abonnement annuel (4 numéros) à Officiel Santé.
Veuillez trouver ci-joint mon règlement pour la somme totale de 18,29 € à l'ordre de P.E.C.
❑ Chèque bancaire ❑ Chèque postal

NOM ..... PRÉNOM .....
ADRESSE .....
CODE POSTAL ..... VILLE .....

Bulletin à compléter et à retourner à :
P.E.C. - Service Abonnements, 14, bd du Commandeur, 13009 Marseille

REMERCIEMENTS AUX PARTENAIRES D'OFFICIEL SANTÉ

LABORATOIRES AMGEN
LABORATOIRES AMONEA FRANCE
LABORATOIRES BMS UPSA
LABORATOIRES CHIRON
LABORATOIRES CHUGAI PHARMA
LABORATOIRES DAKOCYTAMATION
LABORATOIRES FUJI FILM
LA BOURBONNE
MCVPAP
LABORATOIRES NORDIC PHARMA
LABORATOIRES NOVARTIS PHARMA
LABORATOIRES ROCHE
LABORATOIRES SANOFI AVENTIS
LABORATOIRES SCHERING