

Trimestriel n° 30
Juin / Juillet 2005

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

Revue diffusée nominativement
à 10 000 exemplaires

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

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

RÉDACTEUR EN CHEF :
FLORENCE AUBENAS
DOSSIER SCIENTIFIQUE :
STUART BELL
KATHLEEN VAN DEN DAEL
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
STEPHAN J.P. LELLOUCH
officielsante@wanadoo.fr
RÉALISATION : NETCOM MEDICAL
COORDINATION ÉDITORIALE :
P.E.C (PRESSE ÉDITION COMMUNICATION)
14, BD DU COMMANDEUR - 13009 MARSEILLE
TÉL : 04 96 20 06 06 - FAX : 04 96 20 06 09



**Le mot
du Rédacteur
en chef**

Extension du domaine de l'évaluation !

Quand la médiatisation des annonces devient plus importante que leur mise en oeuvre, quand les accords et autres protocoles nationaux semblent destinés à voir leur mise en oeuvre sans cesse remise à demain, une exigence se fait de plus en plus pressante celle de l'EPP : comme l'Évaluation des Pratiques... Politiques!

C'est la rentrée aussi pour Officiel Santé qui reprend son rythme de croisière. Bonne lecture, et rendez-vous dans deux mois pour notre prochain numéro.

**François Aubart,
président de la CMH**

**Officiel
santé**

Actualités hospitalières

S O M M A I R E

5 Editorial

Les listes présentées autour de la CMH et du SNAM HP constituent le principal pôle syndical représentatif

7 Actualités Pharmaceutiques

- 14 Elections professionnelles 2005 : le scrutin à la loupe
Résultats et commentaires
- 20 La gestion des carrières des PH et des directeurs...
par Danielle Toupiller, chef de service à la DHOS
- 22 Inégalités d'accès aux soins : trois propositions...
par F. Aubart (CMH) et R. Rymer (SNAM HP)
- 23 Violences en psychiatrie : vraies questions et fausses réponses...
- 27 Un nouveau président à la tête du SNPHPU : l'au-revoir du Pr Gilles Aulagner...
- 31 ... le bonjour du Pr Philippe Arnaud
- 33 Le dossier médical personnalisé (DMP)
par J.M. Picard, E. Magny, J. Benoit, J.G. Gobert, J.P. Hamon, M.F. Gaudeau-Toussaint...
- 38 La biologie, les biologistes et les personnes malades
par M. Vidaud, F. Lalande, S. Zerah, F. Memmi

Dossier scientifique

Oncologie

44 Editorial du Pr H. Bartelink *président d'ECCO 13*



45 Editorial du Pr T. Tursz *chairmanship d'ECCO 13 directeur général IGR président de la Fnclcc*

- 46 Le plan cancer : une grande cause prioritaire, un chantier pour l'espoir
par le Pr R. Bugat, Claudius Regaud, Toulouse
- 48 L'INCA, un levier et une tour de contrôle contre le cancer
un entretien avec le Pr D. Khayat, président de l'Institut national du cancer
- 50 Avoiding amputation with TNF- based isolated limb perfusion for irresectable soft tissue sarcomas...
with Pr A. Eggermont, Erasmus MC-Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam
- 54 L'innovation dans le cancer du sein...
par le Pr G. Lenoir, les Drs M. Saghatchian, D. Bressac, A. Chompret, S. Delalogue, IGR Villejuif
- 61 Prostate cancer innovation
with Cora Sternberg, MD, FACP, San Camillo and Forlanini Hospitals, Roma
- 63 Cancer bronchique non à petites cellules : actualités
par les Dr B. Besse, IGR et Th. Le Chevalier IGR, DRI à l'Institut national du cancer
- 66 Colorectal cancer : important progress has been made
with Pr E. Van Cutsem, University Hospital Gasthuisberg, Leuven

Élections professionnelles 2005

LES LISTES PRESENTÉES AUTOUR DE LA CMH ET DU SNAM HP CONSTITUENT LE PRINCIPAL PÔLE SYNDICAL REPRESENTATIF

Les élections aux commissions nationales des médecins et pharmaciens hospitaliers ont constitué au printemps dernier, une photographie attendue de la représentativité syndicale à l'hôpital. Les dernières élections avaient, en effet, eu lieu en 1998. Les élections ont porté sur le renouvellement de toute une kyrielle de commissions nationales des médecins et pharmaciens hospitaliers. En mai et juin 2005, c'est la quasi-totalité de la communauté médicale (PUPH, MCIPH, Praticiens hospitaliers et Praticiens des hôpitaux à temps partiels) qui a été appelée à voter.

Au total, 210 sièges étaient à pourvoir (36 pour le PUPH et MCUPH, 84 pour les praticiens hospitaliers et 84 pour les praticiens des hôpitaux à temps partiels, 6 sièges étaient à pourvoir pour la commission des chefs de services de psychiatrie).

Nous publions dans ce numéro d'Officiel santé le communiqué officiel du ministère. Sur la base des résultats nous faisons 2 constats principaux :

- **L'union syndicale formée autour de la CMH, du SNAM HP et de l'UCCSF Alliance a recueilli aux commissions statutaires des temps pleins 4 610 voix sur les 15 728 suffrages exprimés. Dans le même temps la CHG recueillait 4 582 voix et l'INPH 4 478. Pour les temps partiels, notre Union a recueilli 1 041 voix contre 915 à la CHG et 276 à l'INPH. Ainsi, notre Union s'est vu attribuer, pour vous représenter, 91 des 210 sièges à pourvoir. Elle constitue le premier pôle de représentation de la communauté hospitalière.**
- **La participation est passée de 58 % en 1998 à 48 % en 2005. Ce désengagement est évidemment un stigmate préoccupant de la crise hospitalière qui perdure depuis de nombreuses années.**

Au terme d'une campagne qui a été marquée par une tentative violente de désinformation et parfois de manipulation, cette victoire constitue un encouragement pour l'engagement syndical

dans la promotion de l'hôpital autour des valeurs de compétences et d'accès aux soins pour tous.

DES PROGRES PARTICULIEREMENT NETS EN CHIRURGIE, EN PSYCHIATRIE ET EN BIOLOGIE

L'étude par discipline, par statuts comme par type d'établissements valide et encourage en particulier l'action que nous avons menée pour les disciplines concernées. En chirurgie, le regroupement « chirurgie hôpital France » est majoritaire dans 4 des 5 scrutins. C'est seule liste à progresser par rapport à 1998 en sièges et en voix. En psychiatrie, les progrès de la liste IDEP soutenue par la CMH sont spectaculaires en particulier en Ile de France (65 %) en Rhône Alpes et PACA. Enfin, en biologie, discipline particulièrement vulnérable, l'ensemble des listes d'Union ont progressé de façon importante.

Chez les hospitalo universitaires (PUPH MCU PH), les listes d'Union sont majoritaires dans toutes les disciplines. Enfin l'Union a été portée par les praticiens des Hôpitaux à temps partiel à un niveau record.

La position de la communauté médicale dans les hôpitaux est difficile face à une crise démographique attendue et que les gouvernements successifs ont laissé sans réponse. Face aux exigences des réorganisations de tout poils, confrontés aux contraintes réglementaires et sécuritaires, nous devons réaffirmer l'importance de la place et du rôle des médecins à l'hôpital. Dans les négociations statutaires qui s'engagent, dans la mise en œuvre des différentes réformes de l'hôpital, la communauté hospitalière doit être unie et savoir se mobiliser.

Au nom de l'ensemble des organisations syndicales qui constituent l'union syndicale des hôpitaux publics, nous tenons à adresser un grand merci à toutes celles et ceux d'entre vous qui, malgré les difficultés, ont choisis de voter pour nos listes en confortant très largement nos organisations.

**François Aubart, Roland Rymer
et Jean Gabriel Brun**

LES PARTENAIRES D'OFFICIE

DÉLÉGUÉS RÉGIONAUX DE LA CMIH

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

COORDINATION MÉDICALE HOSPITALIÈRE

Président : Dr F. Aubart

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

Secrétaires :

Dr M. Vaubourdolle

Hôpital St Antoine /APHP

184, rue Saint Antoine - 75012 Paris

Tél : 01 49 28 22 23 - Fax : 01 49 28 20 70

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

Dr JP Garnier - Hôpital Saint Louis /APHP

Délégué général :

Dr N. Skurnik - Neuilly sur Marne

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

Trésorière :

Dr P. Suter - CHG d'Argenteuil

Tél : 01 34 23 27 21

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

Président : Pr J.-G. Gobert

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

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

Syndicat des pneumologues hospitaliers SPH

Président : Dr P. Laurent

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

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

Syndicat de la médecine hospitalière SMH

Président : Dr J.-L. Bourdain

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

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

Syndicat national des praticiens attachés SYNPA

Président : Dr M. Marchand

Tél : 01 40 03 24 71

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

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

Président : Dr M. Angebault

Tél : 01 49 08 20 20

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

Président : Pr G. Aulagner

Tél : 04 72 35 72 45

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

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

Président : Dr M. Debout

Tél : 04 77 12 05 23

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

Syndicat des chirurgiens hospitaliers SCH

Président : Dr T. Dufour

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

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

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

Président : Dr J.F. Dilhas

Tél : 01 64 92 92 92

e-mail : sncacc@aol.com

Syndicat des psychiatres de secteurs SPS

Président : Dr N. Skurnik

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

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

Syndicat des urgences hospitalières SUH

Président : Dr F. Stierlé

Tél : 03 89 64 62 70

e-mail : stierlef@ch-mulhouse.fr

**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

**Syndicat national
de gérontologie clinique SNGC**

Président : Dr J.-M. Vetel

Tél - Fax : 02 43 87 02 88

e-mail : jmvvetel@ch-lemans.fr

ACTUALITÉS PHARMACEUTIQUES

LE 7 JUIN 2005, UNE NOUVELLE MOLÉCULE EN PHASE III DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON

AstraZeneca vient d'annoncer le lancement d'une étude de phase III destinée à évaluer l'activité anti-tumorale d'une nouvelle molécule dans le traitement du cancer du poumon.

Cette molécule dont le nom de marque est ZACTIMA® a été découverte au Centre de Recherche AstraZeneca de Reims, spécialisé dans la recherche en oncologie.

ZACTIMA® est la première thérapie orale ciblant de manière sélective et simultanée, deux mécanismes fondamentaux du développement tumoral: la signalisation des récepteurs au VEGF (vascular endothelial growth factor) et la signalisation des récepteurs à l'EGF (epidermal growth factor).

En inhibant la signalisation du VEGF, ZACTIMA® stoppe la formation des vaisseaux sanguins tumoraux bloquant ainsi l'oxygénation et donc la croissance de la tumeur. L'inhibition de la signalisation EGF bloque quant à elle, la multiplication des cellules cancéreuses de la tumeur.

ZACTIMA® inhibe également la kinase RET qui joue un rôle important dans le développement de certaines tumeurs.

Des résultats préliminaires présentés au Congrès mondial de la société américaine de cancérologie (ASCO) en mai 2005 avaient mis en évidence l'efficacité de ZACTIMA® en association avec le Taxotère pour les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé. Les résultats ont démontré une amélioration de la survie sans progression.

Les données de phase II en monothérapie et en combinaison ont été présentées lors de la 11^e conférence sur le cancer du poumon qui s'est tenue à Barcelone le mercredi 6 juillet. L'essai clinique # 003, comparant ZACTIMA® 300 mg en monothérapie à gefitinib (IRESSA®) 250 mg en monothérapie, a montré une amélioration significative de la survie sans progression des patients traités par ZACTIMA®. Dans l'essai clinique # 006, comparant les effets de ZACTIMA® en combinaison avec Taxotère, à Taxotère en monothérapie; les patients traités par la combinaison ZACTIMA® et Taxotère ont montré une nette amélioration de la survie sans progression.

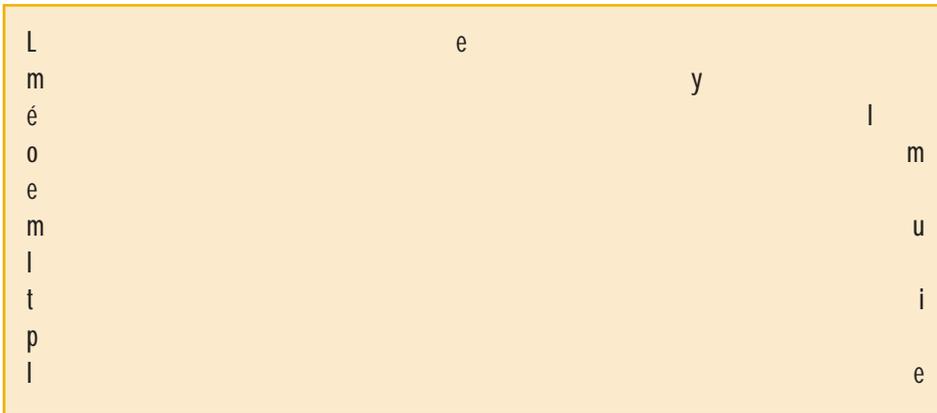
ZACTIMA® est le premier agent de cette nouvelle classe de molécules a démontré une activité à la fois en monothérapie et en combinaison avec une chimiothérapie standard, chez des patients atteints du cancer du poumon à non petites cellules réfractaires aux traitements préalablement utilisés.

Dans ces deux essais, la survie globale n'a pu être évaluée en raison du nombre faible de patients inclus dans ce protocole et des interactions possibles avec d'autres traitements préalables. La survie sans progression et la survie globale vont maintenant être évaluées dans les essais cliniques de Phase III.

VELCADE PRIX GALIEN 2005 ET EXTENSION D'INDICATION

La Commission Européenne a autorisé le 20 avril 2005 l'utilisation de VELCADE® (bortézomib) en première rechute chez les patients atteints de myélome multiple.

VELCADE® est désormais indiqué pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et qui ont bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.



Aujourd'hui avec cette annonce, les patients atteints de myélome multiple peuvent espérer avoir un accès à VELCADE® à un stade plus précoce de leur maladie.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE APEX (ASSESSMENT OF PROTEASOME INHIBITION ON EXTENDING) (6)

APEX, essai international de phase III chez 669 patients atteints de myélome multiple, est la première et la plus large étude randomisée publiée démontrant un bénéfice sur la survie dans le myélome multiple en rechute. VELCADE® est supérieur à la dexaméthasone à haute dose en terme de temps sans progression ($p < 0,001$), de survie à 1 an ($p = 0,003$), de survie globale ($p < 0,001$) et de taux de réponse ($p < 0,001$) (6).

Les données présentées le 12 avril 2005 au 10th International Myeloma Workshop à Sydney (Australie) et publiée le 13 juin 2005 dans le New England Journal of Medicine démontrent un avantage de survie chez des patients atteints d'un myélome multiple recevant VELCADE® (bortezomib) en première rechute, comparé à la dexaméthasone à haute dose (6). VELCADE® a ce jour reçu une AMM dans 46 pays, incluant les USA. Environ 80 essais cliniques sont en cours (en Europe et aux USA), évaluant l'utilisation de VELCADE® à tous les stades du myélome multiple, dans les hémopathies malignes et autres cancers.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. www.multiplemyeloma.org.
2. GLOBOCAN 2000 et 2002, www.dep.iarc.fr

Prix Galien

Remis chaque année par le ministre délégué à la Santé, le prix Galien a été créé pour encourager les activités de recherche originales dans le domaine pharmaceutique. Le jeudi 2 juin 2005 : le Prix Galien pour le bortezomib (VELCADE®) a été remis aux Ministère de la Recherche.

Il s'agit d'une innovation thérapeutique inaugurant une nouvelle classe pharmacologique d'agents antinéoplasiques, les inhibiteurs du protéasome.

3. Belanger C. Gestion médicale des complications du myélome multiple. *Oncologie* 2002; 4 (2): 139141
4. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360: 1131-1135
5. Moreau P. Clinique, bilan, classification et valeur pronostique. *Oncologie* 2002; 4 (2): 97-101
6. Richardson PG et al. An international randomized open-label phase 3 study comparing VELCADE® to high-dose dexaméthasone in patients with relapsed myeloma who had received one to three previous therapies. *New England Journal of Medicine*, 2005; 352: 2487-98

LES JIB ONT 50 ANS !



Les Journées Internationales de Biologie célèbreront leur cinquantième anniversaire les 3, 4 et 5 novembre 2005 au CNIT – Paris La Défense.

Chaque année, les JIB attirent un nombre croissant de biologistes privés et hospitaliers, ingénieurs biomédicaux, techniciens et secrétaires de laboratoire venant s'informer des progrès dans leur spécialité et de l'apport des technologies innovantes. En 2004, les JIB ont enregistré plus de 8000 visiteurs, dont 15 % d'étrangers qui ont pu découvrir les nouveautés technologiques des 147 sociétés exposantes.

La pérennité et le succès de cette manifestation, organisée à l'initiative du Syndicat des Biologistes, résident dans sa capacité à avoir su s'adapter, voire anticiper les besoins d'une profession en constante évolution, tant sur le plan humain que technologique.



Les JIB 2005, c'est l'Italie à l'honneur, un pavillon européen des Techniciens de Laboratoire et le «patient» au cœur des débats du Café Scientifique.

KOGENATE® BAYER AVEC BIO-SET®, UN PAS DE PLUS VERS L'AUTONOMIE DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE A

Une conférence a été donnée le 20 Septembre 2005 à Paris. Différents sujets ont été développés.

L'Engagement de Bayer dans l'hémophilie par Laurent Stoll, Directeur Bayer HealthCare Biological Products

I - Les traitements de l'hémophilie

- **Recherches en cours et perspectives**, Sébastien Lacroix-Desmazes, Unité Inserm 681, Institut des Cordeliers

II – Place de KOGENAT® Bayer avec Bio-Set® dans la prise en charge

thérapeutique de l'hémophilie A

- **Qu'apporte KOGENATE® Bayer avec Bio-Set®?** Anne Fribault, infirmière, Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie de Tours

III - La formation délivrée au personnel soignant, un enjeu essentiel de la prise en charge de l'hémophilie A

- **Le programme de formation mis en place dans la perspective du lancement de KOGENATE® Bayer avec Bio-Set®** Danielle Dazet, infirmière, Hôpital Necker, Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie de Paris

IV - L'enquête PHARE

- **Première enquête d'évaluation des attentes des patients hémophiles A**
- **Etat des lieux des habitudes thérapeutiques à domicile** Dr Borel-Derlon (Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie de Caen) et Dr Guérois (Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie de Tours) Un programme complet est intéressant.

AMM

Le 23 mars 2005 : **Bristol-Myers Squibb** annonce l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de **Taxol® (paclitaxel)** dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire, après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Selon cette autorisation, le traitement adjuvant par Taxol doit être considéré comme une alternat ive à une prolongation du traitement par AC.

Par l'intermédiaire de la procédure de reconnaissance mutuelle mise en oeuvre par le Bureau d'évaluation des médicaments (*Medicines Evaluation Board*) des Pays-Bas, cette nouvelle indication concerne 15 États membres de l'Union européenne.

8^e RENCONTRES ROCHE ACTION HOPITAL 2005 du 22 au 24 Juin 2005 à Marseille



Depuis 8 ans, Roche Action Hôpital organise pratiquement tous les ans les Rencontres ROCHE ACTION HOPITAL.

Pour cette 8^e édition, le 22 Juin 2005 à 15h30, dans son introduction, Marc Coquand, Pharmacieur Roche Action Hôpital, a souhaité témoigner son attachement à l'élévation « du niveau de la Pharmacie hospitalière et d'officine ». En effet, l'innovation joue un rôle capitale, elle doit être privilégiée.

Différents sujets et personnalités se sont succédés. Roche Diagnostic, par la voix de Monsieur Frédéric Eberlé, directeur médical, nous a démontré le rôle essentiel et universel de la biologie dans différents domaines thérapeutiques (cardiologie...)

Nous avons pu remarquer, Jean-Pierre Reynier APHM présenter, « *Le Pharmacien Hospitalier face au changement* » ou encore le Monsieur Benssoussan développer le SITO ou « SYSTÈME D'INFORMATION EN TRANSPLANTATION D'ORGANES », qui se résume par « *mieux éduquer pour mieux vivre* », une tâche à laquelle s'attache depuis longtemps Roche en transplantation.

Nous pouvons affirmer que ces rencontres méritent une attention particulière, car elles constituent une véritable avancée pour la pharmacie de demain.



Sargeform possède la formule la plus complète du marché, avec 12 vitamines, 4 minéraux et 8 oligo-éléments; Elle est notamment riche en vitamine D, en fer, en magnésium, en calcium et en sélénium. Sargeform a été formulé dans le respect des Apports Journaliers Recommandés, afin d'apporter à l'organisme, en complément d'une alimentation saine et équilibrée, les quantités nécessaires en vitamines, minéraux et oligo-éléments et d'éviter tout risque de surdosage.

Lancement de :
www.hopitalvirtuel.com

Ce Site Permet une multitude de données très intéressantes dans le domaine dans le domaine Hospitalier.

Votre site Internet consacré à la cancérologie / hématologie

Destinée aux professionnels de santé, **Pl@nète Roche Cancéro** est accessible sur le site <http://www.rocche.fr> Découvrez votre nouveau site et notamment :

- un dossier de mise au point complet sur l'angiogenèse
- des dossiers thématiques
- des fiches patients imprimables
- des services innovants vous accompagnant dans votre activité quotidienne (JurisCancéro, PHORS...)



EGALEMENT EN ACTUALITÉ CHEZ ROCHE PHARMA :

- le 27 mai 2005, **NeoRecormon® (Epoetin Beta)** est disponible à l'officine. + Photo
- le 14 Avril 2005, **Pegasys®** élargit encore son champ d'application... Roche lance Pegasys® dans le traitement de l'hépatite chronique B.

Pour de plus amples informations www.rocche.fr

SARGEFORM Un nouveau complément alimentaire

Spécialement conçu pour la femme active. Différentes études montrent qu'en France, les femmes en âge de procréer sont sujettes à des déficits en micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments).

C'est pourquoi le laboratoire du **Sargenor - Viatriis Pharmaceuticals lance Sargeform**, un complément alimentaire scientifiquement adapté et conçu pour les femmes actives, afin de les aider à gérer de front : vie professionnelle, vie sociale et vie familiale... tout en étant au top de leur forme et de leur vitalité.



PHARMACIE EN LIGNE

- Dynamisez votre communication en créant vos notes d'information et votre journal en ligne avec PHARM'INFO.
- Publiez votre LIVRET THERAPEUTIQUE en ligne pour le personnel soignant de votre établissement, en lien dynamique avec THERIAQUE.

Sans installation et gratuitement sur tous les ordinateurs de votre hôpital
ASSURANCE QUALITE

Votre base documentaire qualité: procédures, enregistrements, textes juridiques...

BIBLIOTHEQUE

Les documents de référence (arrêtés, formulaires...), des diaporamas, Echanges Inter Hospitaliers et Sessions Jaz en ligne.
FORUM

Pour traiter des sujets qui vous concernent, partager vos solutions et répondre à vos questions.

ACCUEIL

Les actualités professionnelles, les nouveautés du site et un groupe d'experts à votre disposition.

ANSELL présente LA TECHNOLOGIE HYDRASOFT®

Les mains des chirurgiens demandent à être hydratées :

Le 6 juin 2005 - **Ansell Healthcare Europe**, leader mondial dans le domaine de la protection des mains, annonce le lancement d'**HydraSoft®**, une nouvelle technologie d'enduction pour les gants de chirurgie. HydraSoft® a été spécialement conçue pour les mains du chirurgien : cette technologie entretient l'hydratation naturelle de la peau du porteur pendant qu'il opère, tout en préservant la fonction protectrice naturelle de l'épiderme.

Le lavage fréquent des mains et l'utilisation de solutions hydro-alcooliques sont susceptibles d'attaquer les agents hydratants naturels de la peau. Cette altération de la couche protectrice de l'épiderme est souvent la cause d'une dermatite de contact irritative, accompagnée de rougeurs, gonflements, démangeaisons et sensations de brûlure. Si le contact avec ces substances agressives est chronique, les symptômes peuvent s'aggraver : la peau s'épaissit, se dessèche et se crevasse, offrant autant de voies d'infiltration aux substances allergènes ou irritantes ainsi qu'aux micro-organismes.

PINNACLE SYSTEMS dévoile la nouvelle déclinaison de son logiciel de montage Vidéo Grand Public :

STUDIO VERSION 10 ET STUDIO PLUS VERSION 10

Le 1^{er} septembre 2005 — Avid Technology, Inc. (NASDAQ: AVID) annonce le lancement sur le marché de Pinnacle Studio™ version 10, la nouvelle génération de son logiciel de montage vidéo familial, le plus plébiscité du secteur. Sa disponibilité sera effective auprès des distributeurs dans le courant du mois d'octobre. Pinnacle Studio 10 sera désormais décliné en 2 versions :

- Studio version 10, conçu pour les vidéastes débutants ou amateurs, à la recherche d'une méthode rapide et simple pour optimiser et partager ses précieux souvenirs en famille ou entre amis
- Studio Plus version 10, conçu pour les passionnés de vidéo exigeant un haut niveau de technicité et désireux d'acquiescer davantage de puissance, de maîtrise et de qualité afin d'obtenir des résultats à l'aspect plus professionnel.

Les deux produits sont pourvus d'un grand nombre de nouvelles fonctions

simplifiant davantage le processus en trois étapes clés, « Capturer, Optimiser et Partager », qui ont fait le succès de Pinnacle Studio à travers le monde. Pour Vos montages Vidéos (Présentations,...) n'hésitez pas : www.pinnacle-sys.com

Une étude comparative démontre qu'**ACLASTA®** présente une réponse thérapeutique supérieure au risédronate dans le traitement de la maladie de Paget

Le 6 septembre 2005, Une étude comparative publiée dans The New England Journal of Medicine (NEJM)¹ a démontré qu'une seule dose d'**Aclasta®** (solution d'acide zolédronique dosée à 5 mg par perfusion) administrée à des patients atteints de la maladie osseuse de Paget présentait une réponse thérapeutique plus rapide et une période de rémission prolongée par rapport au risédronate¹, un bisphosphonate oral.

Arik Son Lellouch
arik.lellouche@wanadoo.fr

élections professionnelles 2005 des personnels médicaux hospitaliers

le scrutin à la loupe : résultats et commentaires

Nous publions ici les résultats des élections par collège communiqués par le ministère de la santé (le détail par discipline est disponible sur le site Internet www.sante.gouv.fr). Pour plus de clarté, nous avons surligné en rouge les organisations regroupées dans la **liste d'Union syndicale**. On lira également les commentaires que nous avons recueillis auprès de différents responsables de cette liste.

Ces élections concernent trois statuts de personnels médicaux hospitaliers :

- les praticiens hospitaliers temps plein (27723 inscrits) ;
- les praticiens hospitaliers temps partiel (5583 inscrits) ;
- les personnels enseignants et hospitaliers titulaires (5335 inscrits).

Au total, pour les cinq commissions et pour les sept disciplines concernées, ce sont **210 titulaires et 210 suppléants qui ont été élus**, chaque commission ayant par discipline 6 membres titulaires et 6 membres suppléants.

I. – Résultats de la commission statutaire nationale des praticiens hospitaliers : composition tripartite des personnels enseignants et hospitaliers titulaires (H-U) et des praticiens hospitaliers (H).

Résultats en voix	
inscrits	33 058
votants	16 027
suffrages exprimés	15 728
Soit un taux de participation de 48,5%.	



Un vote partagé face à la réforme indispensable pour sortir de la crise

Pr Roland Rymer,
président du SNAM-HP

« Preuve que le résultat d'ensemble de ces élections est contrasté, toutes les listes concurrentes ont déclaré avoir de quoi s'en satisfaire. Les votes de nos collèges ont été effectivement partagés. Pour ce qui nous concerne, c'est-à-dire l'alliance CMH/SNAM-HP, nous ne sommes pas majoritaires chez les PH, mais nous le sommes chez les HU et chez les temps partiels. Je considère que notre résultat d'ensemble est d'autant plus encourageant que le scrutin se déroulait dans l'ambiance difficile d'une réforme hospitalière vis-à-vis de laquelle nous avons une démarche à la fois constructive et vigilante quand elle suscite méfiance et inquiétude,

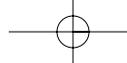
Intersyndicat	voix							Total	%
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie		
CHG	505	619	705	1 382		1 326		4 537	28,8%
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	46	742	836	1 576	238		105	3 543	22,5%
INPH	1 564	168	323	1 201	607			3 863	24,6%
AMUHF	58			560				618	3,9%
FO	25		51	107		61		244	1,6%
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						1 230		1 230	7,8%
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							428	428	2,7%
SAMHUR-CNHU		325	253	530				1 108	7,0%
SPU-PHAR	85							85	0,5%
SNAM-HP/SUP (1)						72		72	0,5%
	2 283	1 854	2 168	5 356	845	2 689	533	15 728	100%

(1) Liste d'union syndicale
(2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

quand ce n'est pas une hostilité de principe chez certains collègues.

Les collègues qui ont voté pour nous ont exprimé leur confiance vis-à-vis de d'une démarche qui se traduit par des actions concrètes : celles-ci ont permis d'obtenir des résultats tangibles sur la gouvernance comme sur la modernisation des statuts où nous allons maintenant participer aux quatre groupes de travail qui se mettent en place pour discuter de la réalité.

Il y a une peur du changement qui peut se comprendre, mais nous considérons que la crise persistante que nous vivons exige de ne pas rester à regarder l'hôpital public aller dans le mur sans rien faire (cf. le plan « hôpital 2007 » qui représente à l'évidence la marque d'un sursaut qu'il faut alimenter). De façon générale, la maladie est grave, elle exige une thérapeutique sérieuse et adaptée qui passe par des remèdes novateurs. A l'opposé, nos concurrents de la CHG ont adopté une position de refus en bloc, sur la gouvernance comme sur les statuts. Quant à l'INPH, elle a accepté de signer l'un des protocoles mais pas l'autre, ce qui me paraît une posture incompréhensible... »



Résultats en sièges								
Intersyndicat	sièges							
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie	Total
CHG	1	4	3	2		3		13
CMH/SNAM-HP (1)	0	5	5	4	1		6	21
INPH	5	1	1	2	5			14
AMUHF	0			1				1
FO	0		0	0		0		0
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)							3	3
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							6	6
SAMHUR-CNHU		2	3	3				8
SPU-PHAR	6							6
SNAM-HP/SUP (1)							6	6

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH
Le détail du scrutin par collège figure au point II ci-dessous.

II. - Résultats pour les praticiens hospitaliers plein temps

1) Commission statutaire nationale - Collège des praticiens hospitaliers (H)

Résultats en voix	
inscrits	27 723
votants	13 211
suffrages exprimés	13 004
Soit un taux de participation de 47,7%.	

Intersyndicat	voix								Total	%
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie			
CHG	505	619	705	1 382		1 326		4 537	34,9%	
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	46	255	526	1 019	238			2 084	16,0%	
INPH	1 564	168	323	1 201	607			3 863	29,7%	
AMUHF	58			560				618	4,8%	
FO	25		51	107		61		244	1,9%	
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						1 230		1 230	9,5%	
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							428	428	3,3%	
	2 198	1 042	1 605	4 269	845	2 617	428	13 004	100%	

(1) Liste d'union syndicale
(2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

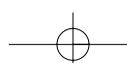


Psychiatrie : Les listes IDEPP sur la pente ascendante

Par Norbert Skurnik,
président du SPS (syndicat
des psychiatres de secteur),
délégué général de la CMH

Nos listes de l'IDEPP (Intersyndicale de défense de la psychiatrie- soutenue par la CMH) ont accru leur score, passant de 46 % en 1998 à 47,5 % cette année. Parallèlement, nos concurrents de la SPH et leurs divers alliés de la CHG (USP et SPF) voient leur résultat se tasser à 50,5 %, soit trois points de moins qu'en 1998. Il s'agit là d'une tendance de fond, qui se confirme d'élections en élections puisqu'en 1985 notre score n'était que de 35 % et celui du SPH de 63 %, et qu'en 1993 nous avons déjà commencé de réduire l'écart à 44 % contre 56 % à nos concurrents.

Désormais, nous sommes donc quasiment à égalité, avec l'avantage pour nos listes de s'inscrire dans une dynamique positive de progression continue. Ce résultat national reflète quelques grands succès remportés localement : par exemple, en Ile-de-France où le score de l'IDEPP atteint 66 % (+ 10 points qu'en 1998) et devient ainsi quasiment le « syndicat unique » chez les psychiatres à temps plein de la région. Mais nous ne sommes pas en reste chez les psychiatres à temps partiels puisque nos listes remportent 55 % des sièges à la CMP et 51 % au Conseil de discipline. Globalement, l'IDEPP apparaît donc comme le vainqueur de ces élections, et il est à noter que tous les principaux leaders de notre syndicat ont été élus ou réélus. Ce succès s'explique par notre présence constante sur le terrain et nos actions en faveur des psychiatres « de base ». Notre organisation est la seule à avoir organisé des assemblées générales et des journées d'actions, tout en maintenant une position ouverte et constructive concernant l'avenir de l'hôpital public et du secteur. Je rappellerais que l'IDEPP et la CMH ont obtenu un certain nombre de mesures dérogatoires : en particulier la nomination des chefs de secteur et des praticiens par le ministre, la reconnaissance du pôle à égalité avec le secteur, et le déblocage de la prime multi-sites.



Résultats en sièges								
Intersyndicat	sièges							
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie	Total
CHG	1	4	3	2		3		13
CMH/SNAM-HP (1)	0	1	2	1	1			5
INPH	5	1	1	2	5			14
AMUHF	0			1				1
FO	0		0	0		0		0
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						3		3
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							6	6

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

2) Commission statutaire nationale - Collège des personnels enseignants et hospitaliers titulaires (H-U)

Résultats en voix	
inscrits	5 335
votants	2 816
suffrages exprimés	2 724
Soit un taux de participation de 52,8%.	



Intersyndicat	voix							Total	%
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	psychiatrie	radiologie			
SPU-PHAR	85						85	3,1%	
CMH/SNAM-HP (1)		487	310	557		105	1 459	53,6%	
SAMHUR-CNHU		325	253	530			1 108	40,7%	
SNAM-HP/SUP (1)					72		72	2,6%	
	85	812	563	1 087	72	105	2 724	100%	

(1) Liste d'union syndicale

Pharmaciens hospitaliers : une audience globalement stable, avec des disparités régionales

Pr Gilles Aulagner,
président du SNPHPU

découle de la règle du « meilleur reste » après répartition à la proportionnelle qui avantage la liste dominante.

Derrière ce résultat national, nous enregistrons une belle progression en Ile-de-France et dans certaines régions où nous étions historiquement peu représentés (Lorraine, Centre, Aquitaine). A l'inverse, nous perdons quelques points dans certains de nos « bastions » (Rhône-Alpes, PACA).

Pour nous, ce résultat est encourageant : fidèles à nos convictions, nous avons défendu des positions qui, nous le savions, risquaient de n'être pas les plus « payantes », électoralement parlant. Nous avons maintenu notre audience, et nous pouvons nous appuyer sur ce socle pour aller de l'avant. Dans les mois et les années qui viennent, je suis persuadé que nos collègues pharmaciens seront de plus en plus nombreux à comprendre et partager la philosophie de notre action qui est empreinte de lucidité et de cohérence.

« En pourcentage, le score de nos listes est stable par rapport au dernier scrutin. Si nous perdons un siège (à une voix près !), cela

Résultats en sièges							
Intersyndicat	sièges						
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	psychiatrie	radiologie	Total
SPU-PHAR	6						6
CMH/SNAM-HP (1)		4	3	3		6	16
SAMHUR-CNHU		2	3	3			8
SNAM-HP/SUP (1)					6		6

(1) Liste d'union syndicale

III. - Conseil de discipline des praticiens hospitaliers plein temps

Résultats en voix

inscrits	27 723
votants	13 018
suffrages exprimés	12 827

Soit un taux de participation de 47,0%.

Intersyndicat	voix							Total	%
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie		
CHG	486	608	675	1 296		1 315		4 380	34,1%
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	56	254	532	1 018	243			2 103	16,4%
INPH	1 532	178	299	1 217	609			3 835	29,9%
AMUHF	62			528				590	4,6%
FO	25		61	145		58		289	2,3%
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						1 200		1 200	9,4%
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							430	430	3,4%
	2 161	1 040	1 567	4 204	852	2 573	430	12 827	100%

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

La participation souffre du mode d'organisation du scrutin

Thierry Dufour,
CHR d'Orléans,
président du syndicat
des chirurgiens hospitaliers
(SCH)

« Nous avons de quoi être satisfait, puisque notre syndicat qui est jeune progresse par rapport

aux dernières élections, et nous siégerons dans les deux conseils. Cela dit, et plus globalement, je suis un peu surpris et déçu de la participation relativement faible, alors que la période est marquée par des remises en cause importantes et que les collègues praticiens sont évidemment soucieux quant au devenir de leur statut et à leur conditions d'exercice au quotidien.

Sans doute avons-nous, nous syndicalistes, une part de responsabilité dans ce déficit de mobilisation en n'ayant pas été capables de

faire comprendre et partager ses enjeux. Mais je crois que le mode de scrutin par correspondance est aussi en cause : il faudrait le moderniser et le simplifier en organisant les élections en ligne par Internet. Ca serait plus pratique, plus rapide, plus efficace, et moins cher pour l'administration. Et puis, ces élections ayant été plusieurs fois repoussées, nous n'avons pas voté depuis sept ans, et ce délai qui dépasse celui de la présidentielle, ne facilite pas l'ancrage et la visibilité de ces élections...

Sur le fond, je considère que notre intérêt en chirurgie est que les praticiens soient les acteurs et les décideurs des questions qui les concernent, et non pas de rester sur notre Aventin avec pour résultat de subir des choix qui seraient faits par d'autres. Certains collègues nous ont « sanctionné » parce qu'ils ont peur que de « perdre leur âme » avec cette démarche constructive qui est la nôtre. Je considère qu'ils ont tort, spécialement s'agissant de la nouvelle gouvernance qui offre des opportunités intéressantes qu'il faut saisir.

Sur la position à adopter dans la négociation sur le statut, les opinions sont partagées au sein même de notre organisation, et après tout c'est normal, c'est la vie... Je pense vraiment que nous avons de quoi être fier de l'action de notre syndicat, même si nous n'avons pas obtenu satisfaction sur tout parce qu'il est assez stérile de rester dans l'exigence du « tout ou rien »

Résultats en sièges

Intersyndicat	sièges							Total
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie	
CHG	1	4	2	2		3		12
CMH/SNAM-HP (1)	0	1	3	1	1			6
INPH	5	1	1	2	5			14
AMUHF	0			1				1
FO	0		0	0		0		0
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						3		3
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							6	6

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

IV. - Résultats pour les praticiens hospitaliers à temps partiel par instance

1) Conseil de discipline

Résultats en voix

inscrits	5 583
votants	2 574
suffrages exprimés	2 528

Soit un taux de participation de 46,1%.

Intersyndicat	voix							Total	%
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie		
CHG		86	163	610				859	34,0%
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	37	61	163	325				586	23,2%
INPH			122					122	4,8%
AMUHF				101				101	4,0%
FO				50				50	2,0%
SNPGH						176		176	7,0%
USP/SPH/SPF							256	256	10,1%
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						264		264	10,4%
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							114	114	4,5%
	37	147	448	1 086	176	520	114	2 528	100%

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

Suite page 43


MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

Paris, le **22 AOÛT 2005**

Le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
 à
 Messieurs et Mesdames les directeurs des établissements publics de santé
 S/C de
 Messieurs et Mesdames les directeurs des agences régionales d'hospitalisation

0 1 2 5 8 -

Objet : mise en œuvre du relevé de décisions du 31 mars 2005 relatif aux prestations exercées à l'hôpital.

Le relevé de décisions signalé le 31 mars 2005, confirmant en cela les engagements pris en faveur de la chirurgie hospitalière publique par le relevé de décisions du 2 septembre 2004 signalé par l'ensemble des inter-syndicats de praticiens hospitaliers représentatives, prévoit la mise en place d'une part complémentaire variable de rémunération dès le 1^{er} juillet 2005 dont le montant peut atteindre 5% de la rémunération statutaire des praticiens concernés.

Cette part complémentaire variable doit bénéficier en priorité aux praticiens des spécialités particulièrement engagées en faveur de la qualité et de l'activité hospitalière, au nombre desquels figurent particulièrement les chirurgiens.

Sans attendre la définition des critères auxquels sera soumise l'attribution de la part complémentaire variable et afin de respecter les engagements du relevé de décisions du 31 mars dernier, qui prévoit le versement de cette indemnité dès le 1^{er} juillet 2005, je souhaite que l'effort consenti par les chirurgiens soit prioritairement reconnu et valorisé.

Aussi, je vous demande, dans l'attente de la publication des dispositions relatives à la mise en place de la part complémentaire variable, de veiller à ce que les chirurgiens puissent être indemnisés en totalité du temps de travail supplémentaire qu'ils effectuent, s'ils choisissent cette modalité de compensation parmi celles qui leur sont proposées par la réglementation (c'est-à-dire soit l'indemnisation, soit la récupération ou bien le versement sur le compte épargne-temps), dans la mesure où ce temps de travail supplémentaire est constaté par le tableau de service après service fait.

Les critères d'attribution de la part complémentaire variable seront rapidement concertés pour une mise en œuvre au profit de l'ensemble des praticiens concernés dont les personnels enseignants et hospitaliers.

Je vous remercie pour votre action qui accompagne la valorisation de l'exercice médical hospitalier.

Le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

Jean CASTEX

14, avenue Duquesne - 75300 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 36 40 00
 www.solidarites.gouv.fr

A ne pas rater dans le prochain numéro d'Officiel Santé de novembre 2005

un entretien avec Xavier Bertrand :

le nouveau ministre de la santé s'exprimera dans Officiel Santé pour préciser et commenter les nouvelles mesures annoncées sur l'hôpital.



Infos Statuts

Praticiens attachés et associés : la réduction du temps de travail est « dans les tuyaux » ▶

Un courrier du Directeur des hôpitaux (voir fac-similé ci-contre) confirme qu'un décret en voie de publication étendra aux praticiens attachés les dispositions de droit commun sur l'ARRT.

◀ Part variable et régime de permanences : le suivi du protocole d'accord

Fin août, le Directeur des hôpitaux a engagé la mise en œuvre du relevé de décisions du 31 mars sur deux points importants : le suivi du régime des permanences et l'indemnisation du temps de travail additionnel des chirurgiens. Nous publions ci-dessous la circulaire et le courrier correspondants.


MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

Paris, le **23 AOÛT 2005**

Le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
 à
 Messieurs et Mesdames les directeurs des Agences régionales d'hospitalisation

0 1 2 5 9 -

Objet : mise en œuvre du relevé de décisions du 31 mars 2005 - mise en place du comité régional de suivi et de régulation du régime de permanences hospitalières des soins.

Le relevé de décisions du 31 mars 2005, signé par le ministre chargé de la santé et trois organisations syndicales représentatives des praticiens hospitaliers, prévoit la constitution, auprès de chaque ARH, d'une commission nationale sur la mise en place, le suivi et la régulation du régime de permanences hospitalières des soins ainsi que de l'organisation matérielle de cette permanence. Cette commission aura également des attributions dans le domaine de la gestion des praticiens et du suivi des emplois médicaux.

Compte tenu des attributions d'ordre statutaire de la commission : postes régionaux, sa composition officielle ne pourra être opérée que par décret, à l'occasion de la réforme des statuts avec les signatures du relevé de décisions.

Dans l'attente de la mise en place de cette commission, l'arrêté du 28 juin 2005 modifiant l'arrêté du 30 avril 2003 relatif à l'organisation et à l'indemnisation de la permanence des soins, prévoit de substituer aux réunions régionales de directeurs d'établissements publics de santé, de présidents de commissions médicales d'agences et de représentants de praticiens hospitaliers organisés à l'initiative du directeur d'ARH pour suivre la mise en place de la permanence des soins, un comité paritaire chargé de suivre, de suivre et de réguler le nouveau régime de permanence hospitalière des soins. Ce comité préfigure la future commission paritaire régionale, dans les attributions relatives à la permanence des soins qui lui seront confiées.

Il vous appartient de constituer ce comité paritaire, composé, conformément aux dispositions du I de l'article 1 de l'arrêté du 30 avril 2003 modifié par l'arrêté du 28 juin 2005, de huit représentants institutionnels et de huit représentants des praticiens désignés par les organisations syndicales représentatives.

Le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

Jean CASTEX

14, avenue Duquesne - 75300 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 36 40 00
 www.solidarites.gouv.fr

Je vous demande d'arrêter, sans délai, ce comité et d'attendre avec lui le calendrier des travaux à mener. Dans un premier temps, il s'agit de :

- Réaliser un état des lieux de l'organisation de la permanence des soins (sur place et à domicile) dans les établissements publics de santé.
- Identifier les réorganisations de la permanence (suppression de lignes de permanence, regroupement de lignes entre services d'un même établissement ou entre établissements, transformation de lignes de permanence sur place en lignes d'astreinte ou en demi-permanence suivie d'une demi-astreinte) intervenus depuis janvier 2002.
- Identifier les réorganisations de la permanence qui pourront être réalisées d'ici la fin 2006.
- Dresser le bilan des moyens financiers consacrés au financement de la permanence des soins (statutaires de postes médicaux, financement des indemnités de participation à la permanence).

Vous voudrez bien m'adresser pour le 30 novembre 2005, les informations demandées, selon les tableaux annexés à la présente instruction.

Je vous informe, en outre, qu'un arrêté des lieux de l'organisation de la permanence par arrêté vous sera demandé au printemps 2006, en vue de constater, au plan national, si l'objectif de diminution du nombre de lignes d'astreintes fixé par l'arrêté du 28 juin 2005 est atteint et s'il autorise la revalorisation des indemnités d'astreinte prévues.

Le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

Jean CASTEX

P.2 - Tableaux support de recueil des informations

14, avenue Duquesne - 75300 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 36 40 00
 www.solidarites.gouv.fr



LE MINISTRE DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS

Paris, le 30 Aout 2005

Directeur de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins

Secrétaire des professions médicales
et des professions paramédicales hospitalières

Bureau de la politique hospitalière
et hospitalo-universitaire (B2)

Personne chargée de recevoir:
Mme MARCHAND

N° 01 40 56 52 86
Fax 01 40 56 52 84
www.solidarites.solidarites.gouv.fr

0 1 2 9 8

Le directeur de l'hospitalisation et de
l'organisation des soins

à

Mme Marine MARCHAND
Présidente du Syndicat National
des Praticiens Attachés

37 rue Louis Blanc
75010 PARIS

Objet : Mise en œuvre de l'ARTT des praticiens attachés et praticiens attachés associés

Madame la Présidente,

Vous avez interpellé le Ministère sur l'état d'avancement du dossier relatif à l'application de l'ARTT aux praticiens attachés et praticiens attachés associés.

Je tiens à vous faire savoir que dès réception, le 19 août dernier, de l'accord de la Direction du Budget intervenant sur le dossier adressé à ses services le 31 mai 2005, les projets de décrets fixant les modalités d'application de l'ARTT ont été transmis au Conseil d'Etat pour avis.

Ces projets sont conformes aux dernières propositions qui vous ont été présentées en mai dernier.

Les principales dispositions prévues sont les suivantes :

- Application aux praticiens attachés et praticiens attachés associés du dispositif de droit commun, d'est-à-dire attribution de 20 jours par année civile au titre de l'ARTT pour les praticiens à temps plein, à compter du 01/04/2005 (soit 15 jours en 2005) ;
- Possibilité d'ouverture d'un compte épargne temps.

14, av. Daumesnil - 75012 PARIS 12^e EP - 01 40 56 40 00
www.sante.gouv.fr

2

En outre, il est apparu un certain nombre de précisions ou corrections nécessaires à la rédaction du décret du 1^{er} août 2005.

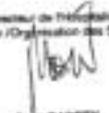
Je vous précise que ces projets de textes ont dû être repris au regard de la parution de la modification des dispositions réglementaires relatives aux personnels médicaux intervenant au Journal Officiel du 26 juillet 2005 et que ce travail a été effectué aussitôt afin de ne pas retarder l'envoi au conseil d'Etat.

Avec la publication de ces textes, les praticiens attachés et praticiens attachés associés vont bénéficier désormais d'un statut comportant toutes les dispositions prévues applicables aux praticiens exerçant à l'hôpital, conformément à la dynamique d'arbitrage des statuts de personnels médicaux et je m'en réjouis.

S'agissant de la date probable de publication, nous ne réalisons bien sûr pas le calendrier du Conseil d'Etat mais nous avons attiré l'attention de ce dernier sur l'importance qui s'attache à ce que ces textes puissent être publiés dans les meilleurs délais.

Je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de mes sincères salutations.

Le Directeur de l'hospitalisation
Et de l'Organisation des Soins


Jean GAGTEX

Copie :

- Madame Anne SCHNEIDER, Présidente du Syndicat des Attachés de Strasbourg
- Madame Christine PERRIN NICOLET Présidente du Syndicat des Attachés du CHU de Lyon et des HCL

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

AMONEA

ANY D'AVRAY

LABORATOIRES ASTRAZENCA

LABORATOIRES BIOCODEx PHARDEX

LABORATOIRES CHIRON FRANCE

LABORATOIRES CHUGAI PHARMA

CRF LA BOURBONNE

GE HEALTHCARE

LABORATOIRES GENOPOETIC

INTRASENSE

LABORATOIRES LILLY

LABORATOIRES NOVARTIS

LABORATOIRES ORTHO BIOTECH

LABORATOIRES OTL PHARMA

REED EXPOSITIONS FRANCE

LABORATOIRES ROCHE

LABORATOIRES SCHERING



la gestion des carrières des PH et des directeurs à une nouvelle structure : ***le Centre national de gestion***

*un entretien avec Danielle Toupiller,
chef de service à la DHOS*

Responsable de sa mise en place au ministère de la santé, Danielle Toupiller justifie la création de cette structure et détaille les objectifs qui lui sont assignés

Officiel Santé - Une série de réunions concernant l'ensemble des statuts médicaux à l'hôpital va débuter en septembre. L'un des premiers thèmes concerne la mise en place d'un Centre national de gestion (CNG). Pourquoi la création de cet organisme quand, jusqu'à présent, la gestion des PH était confiée à la DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins)?

Danielle Toupiller - Nous sommes effectivement dans la phase préparatoire qui devrait aboutir à la création d'un tel centre dans le courant de l'année prochaine. Historiquement, la DHOS a gardé la gestion à la fois des PH et des directeurs d'établissement, quand cette gestion aurait du être déléguée aux services et aux structures déconcentrés. Tout en nous recentrant sur nos missions, nous souhaitons nous doter, avec ce centre, d'un outil pour clarifier, simplifier et moderniser la gestion de ces personnels.

Officiel Santé - Quel statut juridique sera attribué au

CNG?... et avec quelles conséquences?

Danielle Toupiller - Parmi les trois options qui se présentaient, nous avons opté pour le statut d'établissement public administratif à dimension nationale, statut qui, parmi d'autres avantages, apporte de la souplesse quant à son mode de gestion et de financement. Le financement sera cumulatif puisque le Centre national de gestion (CNG) bénéficiera à la fois de crédits de l'Assurance maladie et de subventions d'Etat. Evidemment, ce centre n'aura pas vocation à assurer la paye ni des PH ni des directeurs en exercice, mais il rémunérera son personnel propre, ainsi qu'une trentaine de « conseillers généraux des établissements de santé » qui sont des personnes (fonctionnaires ou contractuels, médecins ou gestionnaires) recrutées pour des missions d'audit, de conseil ou d'étude, et pour assurer l'administration provisoire des établissements de santé en difficulté.

Le CNG prendra également directement en charge les

personnels (PH ou directeurs) en « position de recherche d'affection », terme qui correspond à une situation nouvellement identifiée et reconnue comme telle, en application du protocole d'accord sur les statuts. Ces personnels sont ceux qui souhaitent une reconversion professionnelle ou qui rencontrent des difficultés particulières et qui demandent à être accompagnés et formés ; ceux-ci seront donc directement rattachés au CNG, sachant que leur nombre est estimé à environ 150 personnes en flux.

Officiel Santé - Quelle sera alors la place de la DHOS dans ce montage?

Danielle Toupiller - Le CNG a une vocation opérationnelle et il reste placé sous la tutelle de notre Direction...

Officiel Santé - Quelles seront les missions essentielles du CNG?

Danielle Toupiller - Elles sont assez nombreuses. D'abord, la mise en place et le suivi des procédures d'évaluation des performances et des pratiques. Ensuite, la gestion des carrières des 35 000 PH et des trois corps des 5 000 directeurs d'établissements. Parallèlement, le Centre tra-

vaillera avec des organismes paritaires distincts pour les différents personnels concernés. Le CNG sera aussi chargé de la gestion de la déclaration des postes vacants, avec l'objectif d'accélérer le pourvoi des postes en optimisant l'information et en allégeant les procédures. Concrètement, enfin, il gèrera les procédures disciplinaires, les concours, les contentieux individuels. Structurellement, ces missions sont placées dans le double cadre de la gestion prévisionnelle de carrières et dans celle de faciliter des parcours individualisés et différenciés pour les personnels.

Officiel Santé - Selon vous, quel intérêt les médecins et pharmaciens hospitaliers pourront tirer de la création de cet organisme?... Et aussi quels risques?

Danielle Toupiller - Eh bien, il s'agit d'une organisation opérationnelle qui devrait permettre d'optimiser la gestion et d'anticiper les évolutions nécessaires pour adapter les moyens aux besoins dans de meilleures conditions. Le système se veut plus simple et plus rapide, en particulier pour ce qui concerne la gestion des tours de recrutement, puisque les offres d'emploi et les candidatures s'échangeront via internet.

Directeurs va être confiée re : le gestion

iller,

L'objectif est de mieux gérer les parcours individualisés, mais aussi de réguler la répartition des emplois localement et par disciplines. En ce sens, cela répond à un besoin exprimé tant par les institutions que par les praticiens ou les directeurs.

S'agissant des risques, les praticiens ne doivent pas craindre une structure hyper informatisée qui « oublie » la réalité et le vécu des personnels. Le rattachement des instances paritaires au CNG est une forme d'assurance contre ce risque. De même, l'Etat et l'administration ne se désengagent pas : le CNG n'est pas confié à des gestionnaires indépendants, puisqu'il reste sous notre tutelle.

Officiel Santé - Quelles sont les garanties d'indépendance entre, d'une part, le statut des praticiens hospitaliers et, d'autre part, celui des directeurs ?

Daniel Toupillier - Certes, le CNG est un centre unique, mais il aura trois branches distinctes et spécialisées. La première pour la gestion des PH, la deuxième pour celle des trois corps de directeurs et une troisième, forcément beaucoup plus petite, qui gèrera les « conseillers généraux » qui ne sont ni PH ni directeurs. ■

Annonce

les universités d'automne de la
CMH, du SNAM HP et de l'UCCSF

PARIS - FACULTE DE PHARMACIE de L'OBSERVATOIRE
Vendredi 7 octobre 2005 de 14 h 30 à 18h
et samedi 8 octobre 9 h 30 à 17h 30.

PROGRAMME

Tables rondes

Est-il temps de repenser l'organisation universitaire de la Médecine ?

Pr Jacques Roland, Pr Claude Gibert, Pr Roland Rymer

Plus de 45 ans après la réforme Debré, il est temps de réfléchir :

- à une nouvelle définition du rôle de la formation médicale initiale (culture générale et/ou école professionnelle),
- à une revalorisation de la carrière des enseignants titulaires et en particulier de l'âge et du niveau de ressource de la retraite,
- à l'intérêt de maintenir un corps d'enseignants temporaires distinct des hospitaliers purs temporaires,
- au rôle des hospitaliers dans la formation initiale et continue que ce soit en CHU ou en CHG,
- et enfin à l'organisation de la recherche clinique.

Statuts médicaux à l'hôpital en 2005 et après !

Avec la participation de Danielle Toupillier

Alors que la négociation sur les statuts se déroulera au cours du dernier trimestre 2005, quelles sont nos propositions sur autant de thèmes qui suscitent débat et constituent des enjeux essentiels ?

- Statut unique
- Centre national de gestion,
- Part complémentaire variable du revenu,
- Et aussi évolutivité des carrières, temps plein, temps partiels, PAA assistants et CCA, soins, enseignement, recherche, gestion.

Gouvernance : Pourquoi, comment et jusqu'où ?

François Aubart et un représentant du cabinet de Xavier Bertrand

Partager la connaissance des textes officiels, colliger les informations sur les principes de découpages des pôles, la place des cadres, la notion de contrat sont des objectifs indispensables pour la communauté médicale hospitalière. La table ronde doit être le support de cette information mais aussi du débat permettant que l'organisation interne des hôpitaux rompe avec la bureaucratie et la perte de responsabilité médicale.

Des interventions des représentants de la DHOS et du ministère de la santé permettront information et dialogue direct.

Inscription gratuite

Cette université d'automne doit comme en 2004 être un succès.

Pour nous permettre d'organiser l'accueil dans les meilleures conditions l'inscription gratuite est nécessaire et urgente. Nous nous retrouverons le vendredi à 18h autour d'un cocktail et déjeunerons ensemble le samedi 8 octobre. Réponse à transmettre à M. Vaubourdolle : michel.vaubourdolle@sat.ap-hop-paris.fr

Analyse

inégalités d'accès aux soins : trois propositions pour combler une fracture qui va s'aggravant

par François Aubart, président de la CMH et Roland Rymer, président du SNAM-HP

Les défavorisés, les malades psychiatriques et les personnes âgées sont les trois catégories de la population en première ligne d'une inégalité d'accès aux soins qui ressemble à celle observée pour le logement. Constat et propositions présentées le 8 septembre, lors d'une réunion presse.

La crise « soft » de l'hôpital continue. Apparemment, elle ne s'exprime pas de façon ni brutale ni tragique. Il n'y a pas de « crash ». Il n'y a pas d'incendie dévastateur, la lumière est toujours allumée aux urgences et, officiellement, il y a toujours une infirmière au bout de la sonnette. Et pourtant !

Aujourd'hui, l'activité, l'organisation et les pratiques hospitalières sont de plus en plus évaluées. Elles font l'objet d'études qui constituent une véritable base documentaire à la disposition de tous. Nombre de ces documents témoignent de graves dysfonctionnements : l'hôpital fait de moins en moins face à certaines de ses missions essentielles.

La CMH et le SNAM-HP n'entendent ni dénoncer ni sombrer dans un catastrophisme trop vite récupéré et cultivé par certains. Il ne s'agit pas non plus de tenir des postures partisans. Les organisations constitutives de la CMH et le SNAM-HP sont depuis de nombreuses années engagées dans la réforme et la réorganisation hospitalière, il faut conti-

nuer cette mutation exemplaire. Ils dressent aujourd'hui un constat et formulent 3 propositions.

Le Constat

Les inégalités d'accès aux soins perdurent et, dans certains domaines, s'aggravent.

1) Les inégalités « historiques » (territoriale, information) ne se corrigent pas

La crise de la démographie médicale et l'absence de règles acceptées en termes d'installation conduisent à une répartition territoriale des médecins souvent déraisonnable. Chacun a en tête les cartes de répartition des spécialistes libéraux ou celle des hôpitaux dont la dispersion ne peut masquer les insuffisances. Ces graves disparités territoriales sont accrues par les disparités des pratiques. Dans son rapport récent, le conseil économique et social rappelait que « les malades ont de moins en moins accès aux mêmes traitements, selon le médecin qu'il consulte ». Dans le même temps, l'information

donnée aux citoyens, aux malades et à leurs familles en termes d'organisation et de qualité des soins restent très inégalitaires. Ce déficit d'information ne peut évidemment pas être comblé par la publication de palmarès médiatiques opportuns ni par la diffusion de cyber rapports d'accréditation des établissements hospitaliers. Pour reprendre la phrase de Nicolas Péju, responsable de la communication de la FHF : « Il y a ceux qui savent qu'ils doivent se faire soigner, et ceux qui savent où ils doivent le faire ! »

2) Les inégalités s'aggravent par le jeu de la spécialisation des établissements

Les inégalités sont toujours les compagnes de la détresse sociale. Mais la population concernée s'étend avec le tri des pathologies et des modes de prise en charge. Les cliniques privées se spécialisent et exercent pour certaines affections ou interventions un quasi monopole (cataracte). Le taux de césariennes des maternités privées est supérieur à celui observé dans les maternités PSPH qui est, lui-même, supérieur à celui des hôpitaux (DREES). En se spécialisant dans les activités programmées et les actes techniques « rentables », elles sont attractives pour des spécialistes dont le nombre à l'hôpital va diminuer. 51 % des spécialistes travaillaient à l'hôpital en 1980. Ils n'étaient plus que 37 % en 2000. En revanche, c'est le secteur hospitalier public qui assure l'essentiel des prises en charge

de pathologies psychiatriques et surtout médicales, en particulier celles de la file active des personnes âgées. Chacun constate que les filières hospitalières de prise en charge de ces patients sont source d'inadaptation et d'inégalités. Les personnes âgées sont trop souvent hospitalisées « là où il y a de la place ». La tension extrême qui existe dans les services de court séjour conduit les secteurs de soins de suite à hospitaliser trop souvent des patients qui ne sont pas médicalement stabilisés alors qu'ils disposent par définition, d'une densité de personnel limité.

3) L'éparpillement des moyens fragilise souvent les équipes

Les indispensables redistributions et la correction des anomalies de répartition des moyens, notamment en personnel médical et paramédical ne sont au mieux que l'objet de déclarations d'intentions.

La sécurité des soins diminue de façon objective

1) Le nombre d'erreurs ou accidents médicaux augmente

Erreurs, accidents médicaux, iatrogénie sont autant de prétextes à annonces. Le propos n'est pas d'alimenter ces « procès » regrettables mais il convient d'affirmer fortement notre volonté d'entrer dans une amélioration de la sécurité des soins à partir d'une base documentaire qui commence à être disponible.

Une Référence, L'étude menée entre avril et juin 2004 dans 71

établissements de santé :
« 1^{ère} étude globale française sur les événements indésirables graves (EIG) liés aux soins dans les hôpitaux. » donne des Chiffres :

- 3 à 5 % des séjours hospitaliers sont provoqués par un EIG (2/3 surviennent en médecine de ville, 1/3 lors d'une hospitalisation antérieure)
- 6,6 % journées d'hospitalisation sont l'occasion d'un EIG
- La moitié est considérée comme évitable

Cela signifie que le nombre d'EIG survenus pendant l'hospitalisation peut être évalué entre 350 000 et 460 000/an ! Les principales causes des EIG sont collectives et individuelles ; elles concernent les organisations, les pratiques, la charge de travail notamment...

Taux de vacances

	2000	2005
IDE	3 %	6,8 %
IADE	12 %	20 %
IBODE	22 %	34 %
CADRES	10 %	10 %
Total postes vacants	5 %	8,42 %

2) Les insuffisances de recrutement des infirmières perdurent et s'aggravent

Un historique des « Postes vacants en 2005 » par rapport à 2000 a été réalisé dans une enquête « ARHIF juillet 2005 : AP/HP hospitalisation francilienne » :

1 - Depuis 2002, le quota de formation a été porté à 30.000 ce qui provoque une sortie annuelle d'environ 24 000 IDE

2 - Cette augmentation a augmenté les problèmes d'effectifs aggravés par les conditions de mise en œuvre de la RTT. La précarité financière participe au recours à l'intérim et au CDD. En Ile de France, en 2004, 1 200 IDE ont été recrutées par intérim ou CDD. 3 800 postes

Suite page 24

VIOLENCES EN PSYCHIATRIE : VRAIES QUESTIONS ET FAUSSES RÉPONSES

un Communiqué de presse de l'Intersyndicale de défense de la psychiatrie publique (Paris, le 5 août 2005)

Plusieurs faits divers dramatiques ces derniers mois ont mis sur le devant de la scène médiatique la question de la dangerosité des personnes souffrant de troubles mentaux.

L'IDEPP (Intersyndicale de Défense de la Psychiatrie Publique) tient à rappeler que pour les psychiatres des hôpitaux il faut éviter l'amalgame constaté dans les médias de deux problèmes bien distincts :

1) Celui des soins psychiatriques aux détenus (dont le nombre souffrant de psychoses a quintuplé ces dix dernières années), soins indispensables à propos desquels l'ensemble des institutions représentatives de la profession, et notamment la Conférence des Présidents de CME de CHS, demande depuis longtemps l'ouverture d'unités hospitalières spécialement aménagées (UHSA). Chacun peut en effet comprendre qu'à l'instar des soins somatiques pour lesquels ont été mises en place des unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI), les services de psychiatrie des établissements de soins ne sont pas adaptés aux condi-

tions d'accueil qu'exige la prise en charge de détenus.

L'ouverture de 19 unités de ce type est d'ailleurs prévue dans le Plan de Santé Mentale ; reste leur calendrier de mise en œuvre dont les événements récents viennent de souligner la nécessité de réalisation dans les meilleurs délais par une accélération de ce volet du Plan de Santé Mentale.

2) Un tout autre problème est celui de la prise en charge de la violence en psychiatrie qui n'échappe pas à l'intrusion de la violence sociale dans les établissements publics que sont l'école ou l'hôpital, mais qui comporte des aspects spécifiques liés à la maladie mentale, aspects que viennent traduire les modalités de soins sous contrainte.

Comme le soulignent les événements survenus dans un CMP à St Maur-



des-Fossés, il serait à cet égard illusoire de croire que cette violence peut être circonscrite par des dispositifs ciblés. Seules une vision globale et une action sur le dispositif d'ensemble peuvent s'avérer pertinentes et efficaces en termes de qualité et de sécurité des



soins, qualité des soins qui reste le meilleur outil de prévention de la violence dans notre champ. Les contacts que nous avons établis avec nos collègues étrangers, allemands, espagnols ou italiens par exemple, sont parfaitement convergents sur ce point.

Les questions soulevées par la dangerosité des patients psychiatriques, au delà de la légitime émotion partagée par les soignants, les familles mais également les patients eux-même, souvent premières victimes de violences, sont à l'évidence complexes, car

relevant de multiples facteurs. Ces facteurs sont liés pour partie à la nature du fait psychopathologique, pour partie à l'évolution du corps social, pour partie également à un dépassement des possibilités de réponse des institutions psychiatriques.

Les professionnels de la discipline n'ont cessé d'attirer l'attention des pouvoirs publics sur la rupture d'équilibre découlant de l'augmentation considérable des demandes adressées à la psychiatrie publique alors que les moyens dont elle



dispose sont en nette diminution. L'accroissement de la file active des secteurs psychiatriques est estimé, en moyenne, à 5 % par an mais l'effectif soignant moyen d'un secteur de psychiatrie générale est passé d'après la DREES de 86,8 ETP en 1989 à 79,8 ETP en 2000. Et la diminution du temps soignant disponible s'est encore accentuée avec le passage aux 35 heures insuffisamment compensé... En 1991, l'encadrement médical moyen d'un service de psychiatrie générale, incluant les internes, était de 7,02 Equivalents Temps Plein. Il n'était plus que de 6,2

ETP en 2000. On voit ainsi que le nombre de postes médicaux par service a très nettement diminué. Le mouvement s'est accentué ces dernières années avec les évolutions statutaires concernant les repos le lendemain de garde et l'ARTT. De plus, faute de candidats, un nombre croissant de postes hospitaliers demeure vacants en psychiatrie.

Des questions de fond restent en suspens :

- Il apparaît nécessaire et urgent de faire évoluer la loi du 27 juin 1990 dont l'interprétation stricte contribue à maintenir hors des soins un nombre croissant de psychotiques.
- Il est essentiel de renforcer la continuité des soins et les prises en charge extra-hospitalières, pour anticiper le plus possible les réponses en amont des urgences et ne pas laisser se multiplier les réponses ponctuelles
- Il est indispensable de donner aux soignants les moyens institutionnels mais surtout humains de répondre à leur mission. Il est insupportable de constater que les derniers budgets signifiés aux hôpitaux en 2005, vont au contraire dans le sens d'une réduction des moyens

Attention à ne pas apporter de fausses réponses aux vraies questions que nous pose la psychiatrie

d'aujourd'hui à travers le problème de la sécurité... Certains lieux où les limites physiques sont très présentes comme les UMD sont certes nécessaires mais ils ne doivent concerner qu'un nombre restreint de malades. L'expérience montre que la création de lieux d'isollements conduit rapidement à en banaliser l'utilisation.

Rappelons en outre que la très grande majorité des malades mentaux ne sont pas dangereux et que ces événements ne doivent pas ajouter à la souffrance de leur maladie celle de leur stigmatisation.

Comme l'a souligné le Ministre de la Santé dans son discours du 6 avril 2005 : *« la logique sécuritaire ne peut devenir le principe organisateur du soin et risque de pervertir les stratégies thérapeutiques. Ceci ne manquerait pas d'accroître les risques iatrogènes, au premier rang desquels la dangerosité des patients »*. Tout professionnel de santé mentale responsable ne peut que souscrire totalement à ce propos et chacun doit prendre la mesure de cet enjeu dans l'élaboration de réponses à apporter avec toute la sérénité nécessaire.

Pour le SPS
Dr Charles ALEZRAH
CH de Thui

Pour le SPEP
Dr Eric MALAPER

Suite de la page 23

d'infirmières sont vacants en Ile de France en 2005. Extrapolons pour la France entière ?

3 - Pour le seul secteur de l'hôpital, entre 2005 et 2011, plus de 150000 infirmières vont quitter la profession. Durant cette même période, 144 000 seulement sortiront des écoles. Il convient également d'y ajouter les besoins des autres secteurs notamment le « médico-social ».

4 - Connaissant les besoins sanitaires et hospitaliers, le vieillissement de la population et le turnover attendu, le nombre annuel des IDE à former doit être porté à 35 000 par an.

5 - les recrutements de filières spécialisées doivent faire l'objet d'une action de promotion très rapide et spécifique.

6 - Les recrutements pérennes doivent être la règle.

Les propositions

Forts de ces constatations, il est possible d'enclencher immédiatement un process d'audit, de correction et de sécurisation de l'ensemble de l'accès aux soins.

La CMH et le SNAM-HP demandent que :

1. une Mission d'inspection, de synthèse et de proposition sur les insuffisances de l'accès aux soins soit nommé et rende ses conclusions dans les prochains 100 jours ;
2. dès 2006, on prévoit d'augmenter le quota d'infirmières en formation à 35 000 par an.
3. mettre en œuvre la réorganisation interne de l'hôpital et les évolutions des statuts médicaux dans le même tempo que la mise en œuvre de la T2A. ■

PHARMACIE HOSPITALIERE

LE PASSAGE DE TÉMOIN S'EST PRODUIT OFFICIELLEMENT AU MATIN DU
15 SEPTEMBRE, LORS DE L'OUVERTURE DU CONGRES ANNUEL DU SYNDICAT

L'au-revoir du Pr Gilles Aulagner

« Il faut d'abord savoir ce que l'on veut,
il faut ensuite avoir le courage de le dire, il faut ensuite l'énergie de le faire »

Georges Clémenceau

Il y a douze ans, vous m'avez élu Président de notre organisation syndicale et je dois vous dire que je vous en suis extrêmement reconnaissant car vous m'avez permis des rencontres, des expériences extrêmement enrichissantes, des ors de la République lors des déjeuners avec le Président de la République, au béton brut de décoffrage de la Place du Colonel Fabien, des sections de FO dans une arrière cour de gare, aux bureaux climatisés et lambrissés de Présidents de multinationales en front-de-Seine, de l'Hôpital de Saint Alban sur Limagnolle au Massachusetts General Hospital de Boston ou au St Jude Pediatric Research Hospital à Memphis avec le doyen Gourley. Bien sûr, à côté de ces expé-

riences enrichissantes, le Président que j'ai été a dû soutenir ou entendre des collègues en butte aux mesquineries ou accusations injustes de l'Administration, d'autres collègues ou même de juges irresponsables, ce qui me permet d'être aujourd'hui capable de par la validation des acquis de l'expérience !! d'avoir des compétences de psychiatre, d'assistante sociale et de confesseur. Mais qui d'autre qu'un Président de syndicat peut apporter à ces collègues en grande souffrance, un appui moral qui leur permet de mieux assumer les retours de fortune professionnelle qu'ils considèrent comme une parfaite injustice au regard du travail et de la compétence qu'ils ont déployés au seul bénéfice de leur institution.

Trois succès...

Face à la diversité des facettes offertes à notre profession, il m'a paru nécessaire d'ancrer notre discipline à quelques solides anneaux :

- la prise en charge pharmaceutique du patient,
- l'intégration à la communauté médicale et
- la spécificité pharmaceutique hospitalière.

La prise en charge pharmaceutique du patient, qu'il soit hospitalisé ou ambulatoire,

est aujourd'hui une réalité (et c'est sans doute la grande avancée de la décennie passée que nous avons pressenti en créant la pharmacie clinique ici même il y a 26 ans). Même si elle n'est pas complètement aboutie, 25 % des patients français en bénéficie déjà et le récent décret sur le bon usage va permettre de faire aboutir cette priorité de manière rapide. Nous récoltons là le fruit de nos efforts tant au niveau des Comedims, de Thériaque, de l'expérimentation clinique, de l'informatisation, de la sécurité sanitaire, ... que du formidable développement de la dispensation pharmaceutique externe qui a permis de démontrer l'attachement des patients à cette prestation pharmaceutique de grande qualité. Le développement à venir des réseaux ville-hôpital démontrera, si besoin était, la vision prémonitrice qui était la nôtre lorsque nous avons défendu la rétrocession qui doit rester une mission éminente de l'hôpital public. Et ceci dans un esprit de complète confraternité avec nos collègues officinaux : c'est pour assurer une continuité de la prise en charge pharmaceutique du patient que la dispensation pharmaceutique hospitalière ambulatoire reste nécessaire.

Notre syndicat s'est créé en 1972 sur un désaccord de

fond avec le syndicat majoritaire de l'époque : le SNPH-CU revendiquait son appartenance à la communauté médicale hospitalière et non à la composante administrative.



L'achat, la gestion, la prescription et l'administration des produits de santé ne peuvent être réalisées comme celles des produits hôteliers. La maîtrise médicalisée exprime bien la démarche consensuelle que la pharmacie hospitalière a su mettre en œuvre pour mutualiser les compétences réciproques médico-pharmaceutiques. De manière parallèle, le creuset hospitalier universitaire devait constituer le lieu de formation des futurs médecins odontologistes et pharmaciens : l'intégration des études pharmaceutiques au CHU sera une réalité avant la fin de 2005, malgré les blocages de toute nature qui se sont manifestés depuis que nos collègues Bernard CHARLES et Jean-Pierre FOUCHER ont fait voter cette réforme par le Par-



lement avec l'aide de mon ami Bernard ACCOYER et je veux leur témoigner notre grande reconnaissance. Au même titre que pour la médecine, le visage de la pharmacie française va en être profondément modifié.

Enfin, cet ancrage médical est confirmé par notre appartenance active à la CMH, aujourd'hui principale représentation des praticiens hospitaliers temps partiels, temps pleins et hospitalo-universitaires, ce qui nous permet de faire entendre la spécificité pharmaceutique dans les grandes réformes qui remodelent actuellement le tissu hospitalier français (merci à François AUBART)

Trop longtemps, le pharmacien hospitalier a été limité à une mission d'économiste médical. Seule au sein des



disciplines hospitalières, la pharmacie voit définie son organisation par une loi (8 décembre 1992) et un décret fondateur, le décret PUI de décembre 2000, qui fait de notre discipline un pôle structurant de l'hôpital. Il a mis presque dix ans pour être élaboré, mais c'est un bon texte dont il faudra sauvegarder le contenu, en évitant de se laisser tenter par des ravalements de façade qui risquent à terme d'en modifier profondément les objectifs et les missions. Mais je considère aussi comme une avancée législative essentielle l'ajout que les parlementaires ont introduit dans les missions des PUI, à savoir « sécuriser le circuit pharmaceutique des produits de santé ». Cette disposition que nous avons suggérée au législateur, permet d'assumer notre responsabi-

lé jusqu'au patient tant en ce qui concerne les flux informationnels que logistiques. Et il ne s'agit pas pour nous d'une nième réglementation, mais de l'exercice d'une responsabilité pleine et entière.

... Et quatre regrets

Il y a aussi, bien évidemment, des dossiers que je n'ai pas pu mener à bien soit parce que je n'ai pas su les expliquer, soit parce que je n'ai pas su convaincre nos collègues, les administrations ou les politiques, soit encore parce que j'ai été contrecarré par d'autres lobbies ou par des intérêts personnels non-conformes à l'intérêt général. Parmi ceux-ci, j'en retiendrai quatre qui me paraissent importants voire essentiels pour la profession :

1°/ La réforme de l'Ordre

A un moment où de plus en plus (compte tenu des directives européennes, des pressions des financiers, plus intéressés par l'appât du gain que par la santé publique), l'exercice pharmaceutique devient un exercice salarié, on a cantonné les pharmaciens hospitaliers dans un ghetto, fourre-tout et croupion, plutôt que d'essayer d'examiner les problèmes déontologiques posés aux pharmaciens salariés, problèmes qui deviendront majeurs dans les années à venir et qui nécessitent une réflexion approfondie où l'expérience des praticiens et des hospitalo-universitaires auraient pu être irremplaçable, et tout ceci pour de petits enjeux de stratégie d'appareil.

2°/ Sans concertation avec la profession, la place des pharmaciens dans les essais cliniques a été récemment gommée par des conventions auxquelles ils ne sont plus partie alors qu'une recherche clinique de qualité dans le domaine du médicament et des produits de santé ne pourra se faire sans eux.

3°/ Autorité du pharmacien gérant, sur le personnel,

Là encore, comment le pharmacien gérant pourra-t-il exercer sa responsabilité sans avoir l'autorité sur le personnel. L'officinal l'a, de facto. L'industriel est directeur général, de même que le grossiste répartiteur. Il est le seul pharmacien français à ne pas disposer de cette autorité.

4°/ Enfin la Présidence de la Commission des Médicaments n'est pas réservée au seul spécialiste vrai du médicament qu'est le pharmacien et l'on voit bien aujourd'hui que les convoitises sont nombreuses. Les Cassandres, y compris dans la profession, me taxeront de corporatisme, mais j'affirme que les pharmaciens ne sont pas corporatistes. Ils demandent simplement le respect de la reconnaissance de leurs compétences. La France consacre des sommes importantes pour bien former des spécialistes du médicament : l'officinal en six ans, le praticien hospitalier en 9 à 10 ans, le professeur des universités en 12 à 14 ans. Cette formation est parmi les meilleures du monde occidental. Or, au contraire de ce qui se passe ailleurs, lorsqu'il s'agit de prendre des décisions politiques en matière de médicaments et de produits de santé (et Dieu sait si les politiques et les médias rappellent l'importance médicale et économique de ce domaine), on n'a jamais recours à ces experts en produits de santé. Je n'aurai pas l'outrecuidance d'envisager un ministre Pharmacien (je n'ai pas réussi à retrouver dans ma mémoire un ancien ministre de la Santé Pharmacien), et parmi les conseillers techniques à l'Élysée, Matignon ou auprès des ministères de la santé, des Universités, de la Recherche, du Budget, aucun pharmacien. Parmi les neuf sages de la Haute Autorité de Santé, aucun pharmacien. A la Présidence du Conseil d'Administration, du Conseil Scientifique, à la

Direction de l'AFSSAPS, aucun pharmacien, au Comité Economique des Produits de Santé, présidence, vice-présidence, aucun pharmacien. Je vous laisse conclure..., mais le corporatisme n'est pas du côté pharmaceutique.

Au cours des ces 12 ans, j'ai apprécié l'aide que chacun d'entre vous m'a apportée, les informations que vous m'avez fait remonter, toujours précieuses, souvent utiles qui permettent d'avoir une vision la plus complète possible de la situation. Je veux vous le dire, mes chers collègues, je vous en suis extrêmement reconnaissant, comme je suis reconnaissant, mais j'y reviendrai ce soir, à la quarantaine de collègues qui ont participé au Conseil d'Administration de notre syndicat au cours de ces 12 ans et qui m'ont apporté leur aide précieuse. Merci à mes collègues et collaborateurs hospitaliers et universitaires qui m'ont toujours soutenu, aux membres des institutions hospitalières universitaires des Administrations, des Ministères avec lesquels la collaboration a toujours été constructive et fructueuse, enfin aux responsables des HCL, Administrateurs (merci au Professeur MORNEX), Directeurs Généraux (Mr LECLERCQ) et Présidents et membres de la CME (Mr TISSOT) qui m'ont supporté mais aussi aidé, dans ces activités.

Je me suis interrogé sur l'intérêt du syndicat unique. Il est évident que l'existence de deux syndicats peut parfois être contre performante en permettant aux Administrations ou aux politiques de jouer la division. Par contre, la concurrence, comme dans beaucoup de domaines, a un caractère extrêmement stimulant et les avancées que notre profession a connues en 30 ans n'auraient certainement pas été possibles sans cette concurrence. Cette confrontation d'idées est toujours enrichissante lorsqu'elle fait abs-

traction des oppositions de personnes, et je veux dire ici à Bernard Van BOCKSTAEL, Gilbert DISSET, Jean-Claude GHISLAIN et Robert MALHURET que j'ai toujours apprécié nos débats, même lorsque nous n'arrivions pas à un consensus. Cette dualité évite également le totalitarisme intellectuel et permet à chacun d'être bien défendu en faisant valoir sa diversité et ses difficultés.

Pour le futur, il n'est pas de mon rôle de fixer une politique mais je voudrais souligner quelques écueils et quelques difficultés que nous risquons de rencontrer et les points forts que nous devons savoir défendre. Les missions du pharmacien ont évolué : de « gardien des poisons » ayant une activité centrée vers les préparations et la délivrance des médicaments spécialisés, le pharmacien hospitalier est devenu un praticien de santé dont les compétences, au-delà de la dispensation du médicament, l'impliquent totalement comme :

- gestionnaire du risque sanitaire
- gardien des consensus thérapeutiques
- spécialiste de la maîtrise médicalisée des dépenses en matière de produit de santé

Cette évolution exige un rapprochement entre le pharmacien, les prescripteurs et les patients pour une approche personnalisée, économique et sûre des thérapeutiques.

Nous devons savoir, pour suivre ce virage historique, tout en étant capable d'admettre aussi bien à l'hôpital qu'à l'université, que la qualité de notre exercice nécessite des spécialisations fortes et que nous ne pourrions être reconnus par les patients que si ces spécialisations sont une réalité et non pas comme ça l'est encore actuellement : tout le monde peut être polyvalent. La Pharmacie Hospitalière ne pourra continuer à se déve-

Le bonjour du Pr Philippe Arnaud

NOUVEAU PRÉSIDENT DU SNPHPU

chef de service à l'hôpital Bichat, AP-HP



Cher Gilles, la capitale des Gaules t'a formé dans la plus pure et la plus traditionnelle école lyonnaise alliant une culture générale exceptionnelle et une formation de pharmaceutique de très haut niveau. Aujourd'hui le conseil d'administration m'a confié la lourde mission d'essayer de poursuivre le travail exceptionnel que tu as réalisé. De nombreux dossiers dont tu as eu l'initiative et la charge sont maintenant à clore définitivement pour qu'ils entrent dans la réalité de terrain de notre profession. La gouvernance signée avec la CMH, la mise en place de la T2A qui va permettre de recentrer la pharmacie sur son métier et de renforcer le rôle du pharmacien.

La dispensation aux malades ambulatoires et les réseaux ville-hôpital.

L'intégration de la pharmacie au CHU. Les dernières informations nous laissent penser que le dénouement interviendra début 2006 notamment par la condamnation de l'Etat. Ceci est fondamental pour asseoir l'enseignement, la formation médicale continue hospitalière, l'évaluation des pratiques professionnelles et la recherche.

L'internat qualifiant et sa réforme. Voici un combat qui n'est pas terminé car la spécialisation de la pharmacie hospitalière française en Europe n'est pas acquise.

La réforme des statuts est essentielle à la survie d'une profession. L'intégration des Pharmaciens à temps partiel dans le statut des Praticiens, la modification des modalités de recrutement avec notamment la mise en place d'une régionalisation, la mise en place de la part complémentaire, la retraite des hospitalo-universitaires... La défense des collègues. Voilà une action que tous les collègues reconnaissent au SNPHPU. Quoi de plus désagréable pour un pharmacien

des hôpitaux que d'être mis en cause injustement par d'autres acteurs de santé, par des autorités de tutelle ou même pire encore par certains de ses pairs. Nos PUI sont fortes, elles intègrent d'une manière indissociable notamment le médicament, les unités de préparation et de « reconstitution » des produits de santé, les dispositifs médicaux, la radiopharmacie, la dispensation aux patients ambulatoires, les laboratoires de toxicologie et de pharmacocinétique et les unités de stérilisation.



Il est essentiel de mobiliser l'ensemble de la profession, l'ensemble de nos collègues les plus jeunes et ceux qui ont de l'expérience car c'est ensemble que la Pharmacie de demain (thème de notre congrès de Lyon) se construira sur des bases solides. ■

opper que si nous savons assurer les responsabilités qui nous sont confiées, aussi bien sur le plan médical qu'économique et logistique. Ne faisons pas comme Esaü, ne sous-traitons pas le cœur de notre métier. Sachez que rien n'est pérenne et tout peut être remis en cause. Notre statut médical et le contenu des missions de la Pharmacie hospitalière doivent être défendus au jour le jour contre toutes les dérives, les empiè-

tements, les initiatives hasardeuses de certains collègues. Les petites défaites des uns constituent la défaite de tous. Prenons garde de ne pas nous laisser enfermer dans les nouveaux pôles médico-techniques que l'on nous force à intégrer contre toute logique médicale. Puissiez-vous vous rappeler le message de nos pères fondateurs : votre avenir est médical et clinique et, quelles que soit vos fonctions au sein du Service de Pharma-

cie, c'est dans cette seule voie qu'il faut vous investir. Au terme de ces douze années de présidence, permettez-moi de délivrer un dernier message : sachez vous mobiliser unis derrière vos représentants professionnels, sur des objectifs communs ambitieux. C'est à cette seule condition que le développement de la Pharmacie hospitalière sera assuré !

Mon Cher Philippe, bon courage à toi maintenant. ■



Dr Jean Marie Picard
conseiller médical au GIP
(groupement d'intérêt public)



Dr M.F. Gaudeau-Toussaint
chef de service biologie CH-Chaumont



Dr Jean Benoit
président du syndicat
des biologistes (SDB)



Pr Jean Gérard Gobert
président du SNPBH

Dr Eric Magny
pharmacien biologiste, CH St Quentin



DÉBAT

Le dossier médical personnalisé (DMP)

COMPTE-RENDU DE LA TABLE RONDE PRÉSIDIÉE PAR MARTINE OTTER,
PRÉSIDENTE DE LA SFIL, LORS DE SON CONGRÈS DE MAI 2005

Compte-rendu de la table ronde présidée par Martine Otter, présidente de la SFIL, lors de son congrès de mai 2005

Jean-Marie Picard : Le GIP (Groupement d'Intérêt Public) chargé de piloter la mise en place du Dossier Médical Personnel est composé de l'Etat, de la CNAMTS et de la Caisse des dépôts et consignations. Il a pour objectifs de préparer les dispositions juridiques, organisationnelles, financières et logistiques du futur organisme gestionnaire du DMP et d'en assurer les premières réalisations. Son CA est présidé par Pierre Bivas, qui est aussi directeur du GIP. Le Comité d'Orientation, présidé par Dominique Coudreau, doit assurer l'interface avec les professionnels de santé et les associations de patients. Il émet des avis concernant le DMP et il aura notamment à formuler des propositions au CA sur les données de santé à caractère personnel, relatives au diagnostic et au traitement, qu'il serait utile de faire figurer dans le DMP. Sa composition n'est pas encore définitivement arrêtée.

Pour ce qui concerne la biologie de ville, une enquête, réalisée en juin et juillet 2004 par la « Mission pour le Partage des Données Médicales » (CNAMTS) auprès d'un panel de professionnels de santé en exercice sur les besoins et attentes du DMP, a montré que les documents « utilisés » par ces professionnels, lors de la prise en charge d'un patient, comportent la biologie récente apportée par le patient. Pour la biologie hospitalière la situation est diverse : données transmises au service prescripteur par informatique, puis faisant l'objet d'une impression papier par le service receveur, plus un envoi papier signé du

laboratoire vers le service receveur. L'utilisation des résultats peut ainsi être décalée. Les biologistes souhaitent, selon cette enquête, accéder au DMP en écriture et en lecture.

Le GIP devra définir les conditions d'accès au DMP pour les médecins prescripteurs, généralistes et spécialistes libéraux et hospitaliers, et pour les biologistes réalisant les analyses prescrites et assurant un suivi de certains résultats, conformément aux engagements de bonne pratique signés par la profession (suivi de l'hémoglobine glyquée, suivi d'un traitement par anti-vitamines K).

Des facteurs d'échec ont été identifiés lors de cette enquête, en particulier les difficultés d'accès qui pourraient être liées aux conditions d'autorisation. A titre d'exemples : si l'effecteur médical de l'acte pratiqué n'est pas unique (prélèvement sanguin par infirmière libérale / biologiste / médecins récepteurs des résultats) ou si un laboratoire privé externe intervient dans un établissement public ou privé. Les facteurs de succès sont que les biologistes ont, pour un grand nombre d'entre eux, l'habitude de transmettre selon les normes Hprim ou HL7 et que beaucoup sont donc prêts pour le DMP.

Le « GIP de préfiguration du DMP » durera jusqu'en décembre 2005. Il sera ensuite relayé par le « GIP de gestion du DMP ».

Le GIP devra déterminer aussi les conditions d'hébergement du DMP et pour cela il devra rédiger des fiches techniques, pour préparer le cahier des charges initial pour les futurs

« hébergeurs » ; ce travail sera ouvert à la concertation. Un appel d'offre à l'adresse des hébergeurs sera ouvert en juillet, les candidatures seront alors reçues et leur analyse en sera faite, dans un délai conforme à la procédure juridique qui aura été retenue. Celle-ci n'a pas encore été définitivement arrêtée.

Le déploiement sur des sites pilotes se fera en septembre.

Le projet sera porté dans les régions par les acteurs de santé des régions. Le GIP aura un rôle de pilote au niveau national et un rôle facilitateur et coordinateur au niveau régional en appui de structures comme les ARH et les URCAM en particulier, qui auront le rôle d'accompagner, soutenir et/ou structurer le ou les projets des acteurs de santé (professionnels, établissements et réseaux de soins).

Le DMP sera un outil de coordination des soins, dont les professionnels de santé prenant en charge un patient se serviront, sous le contrôle de celui-ci, qui en gèrera les droits d'accès.

Le DMP sera plus qu'un dossier médical partagé, il sera le dossier médical « personnel » du patient.

Pour 2005, il est prévu de créer de 300 000 à 500 000 dossiers d'ici la fin de l'année, 10 fois plus en 2006 et 10 fois plus encore en 2007 soit quelques dizaines de millions.

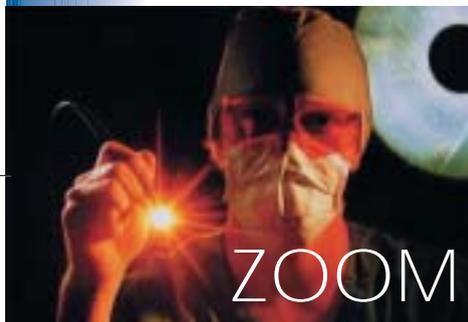
Il y aura une quinzaine de sites pilotes. L'« interopérabilité » entre les hébergeurs travaillant sur ces sites pilotes sera l'un des soucis du GIP, pour permettre dans le deuxième temps de la montée en charge une pluralité d'hébergeurs couvrant globalement l'ensemble de la France. Le président Pierre Bivas a souhaité qu'un médecin soit intégré à l'équipe opérationnelle du GIP et qu'il assure une relation permanente avec les acteurs de santé, en particulier

avec ceux des futurs sites pilotes.

Point important, il faudra un accompagnement méthodologique et une formation de tous les acteurs (peut-être une « Hot Line »).

Un séminaire de 2 jours, les premiers jours de juillet, est prévu pour les membres du Comité d'orientation du GIP. Le DMP doit rester un outil simple. Au début, il ne comportera pas de « synthèse ».

Il doit rester le dossier du patient, dont les professionnels de santé se servent pour le prendre en charge, avec une vision globale. Pour démarrer en septembre, le GIP de préfiguration du DMP mènera une réflexion très progressive avec les acteurs de santé sur le contenu du DMP. Il se préoccupera plus particulièrement du format des documents à transmettre.



Le financement initial pourrait être assuré, pour partie, grâce à une aide du Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville (FAQSV). Pour les établissements, il leur faudra probablement consentir un effort financier pour s'adapter aux formats retenus pour la transmission de documents dans le DMP.

Eric Magny : Il est prévu dans le texte décrivant la mise en place du DMP que les informations entrant dans sa composition (résultats d'examens de biologie médicale, radiologie...) soient hébergées sur des serveurs situés dans les locaux d'un ou plusieurs prestataires de services et que l'accès aux données, de type Internet, se fasse par l'intermédiaire d'un Fournisseur d'Accès Internet. Sous quelle forme ces informations vont-elles se trouver chez ces hébergeurs ?

– sous forme de simple copie des données déjà présentes au sein de l'hôpital sur les différents serveurs (SIL et Serveur de résultats), d'où problème de redondance et de mise à jour de l'information.

– sous forme de données présentes uniquement chez l'hébergeur, ce qui impliquerait un travail depuis le laboratoire directement sur les bases de données distantes.

Jean-Marie Picard : Dans un premier temps, le DMP va être constitué de la manière la plus simple possible, aussi bien dans sa structure que dans la manière dont il sera alimenté en données. Ceci impliquerait donc pour les données des services de biologie médicale la transmission des données déjà présentes sur les serveurs hospitaliers. Les serveurs d'hébergement seront compatibles avec les logiciels en place dans les hôpitaux. Le contenu précis du DMP n'est pas encore défini, le but dans un premier temps étant de constituer un dossier « de base », avant d'enrichir plus largement son contenu mais sans chercher à ce qu'il soit totalement exhaustif.

Un participant : Dans un premier temps cette manière de procéder n'amènerait aucun changement dans la façon de travailler au sein des laboratoires hospitaliers, mais uniquement la nécessité d'une parfaite compatibilité entre les logiciels hospitaliers (SIL et/ou Serveurs de résultats) et le logiciel de l'hébergeur ; sous réserve de l'absence de problème de synchronisation des données. Si cette organisation devait évoluer vers un travail direct sur les bases de données distantes, cela changerait profondément notre manière de gérer nos données et poserait le problème de transfert de ces données aussi bien en terme de vitesse, de responsabilité, que de sécurité.

Jean Benoit : Je rappelle l'important séminaire de Roissy des 15 et 16 octobre 2004 auquel j'ai assisté, ainsi que Pierre Lepotier, président de la FSPF (syndicat de pharmaciens d'Officine) ;

ce séminaire a fait des propositions très constructives pour le cahier des charges du DMP et a bénéficié d'une ambiance très positive. Je rappelle ainsi la mise en route d'expérimentations sur les Affections de Longue Durée (ADL) dans les régions pilotes j'ai également participé à la 1^{ère} réunion de la commission d'orientation du GIP en avril, qui était présidée par Dominique Coudreau. Je m'inquiète que toutes les tendances ne soient pas représentées au CA du GIP, en particulier concernant les associations représentatives des usagers qui deviennent ainsi beaucoup plus réticentes sur le projet.

Le SDB considère que le DMP doit être un lieu d'échange pour les professionnels. Il demande un accès décalé pour avoir les informations qui y figurent et pour le rendu de résultats commentés et bien sûr il demande l'interopérabilité des logiciels. Un logiciel doit pouvoir extraire du dossier patient du médecin traitant ou du Dossier patient Etablissement (DPE) ce qui doit être mis dans le DMP ou ce qui peut être extrait du DMP pour constituer un DPE. Selon lui 2007 est une simple date de non-retour et non pas comme cela est annoncé la mise en fonctionnement d'un DMP généralisé. Il est prévu une nouvelle réunion du GIP le 16 juin au ministère. Il regrette le flou actuel en particulier l'absence de groupes de travail avec rapporteur pour traiter efficacement les nombreux problèmes posés. Il est important d'associer au processus les pharmaciens d'officine pour connaître avec précision la délivrance des médicaments au patient.

Pharmaciens d'officine et LABM sont les plus aptes à débiter rapidement des expérimentations sur le DMP.

Jean Gérard Gobert : L'hôpital n'a pas été sollicité pour les expérimentations.

Les investissements publics dans le système informatique hospitalier sont insuffisants, en général 1,8 à 1,9 % au lieu d'un minimum de 3 % des budgets d'exploitation.

Comment sera traitée la charge de travail supplémentaire occasionnée par la procédure d'accès au DMP et pour son alimentation. Par ailleurs les contraintes doivent avoir un pendant : l'enrichissement du dialogue clinico-biologique.

Les hospitaliers n'ont pas de Carte Professionnelle de Santé. (CPS)

Les CME ne sont pas suffisamment informées et impliquées ; elles devraient avoir autorité sur le DMP (Jean-Marie Picard demandera une meilleure association des CME aux décisions). Les biologistes hospitaliers n'étaient pas invités à Roissy. Ils ne sont pas prêts ; ils demandent d'éviter la constitution d'un groupe DMP actif, formé et informé versus l'immense masse des autres professionnels dont le hospitaliers, et des usagers.

Il sont en faveur d'un Dossier Médical Personnel mais aussi Partagé (DMPP) avec la volonté de faire partie intégrante de l'équipe médicale et d'enrichir le dialogue clinico-biologique (pour lequel les organisations hospitalières se battent depuis longtemps) afin d'apporter encore un meilleur service au patient. Ils refusent d'être des prestataires de service

Les biologistes refusent aussi la notion de « production d'actes de biologie et de soins » ; ils ne veulent pas être des producteurs ; ils veulent prodiguer des soins en collaboration étroite avec leurs amis cliniciens, à chaque personne aux prises avec une maladie (JM Picard rappelle qu'il est un praticien et que les mots « volume et production » ne lui conviennent pas non plus)

Jean-Paul Hamon : J'é mets de sérieuses réserves sur le nombre annoncé de 500 000 DMP opérationnels pour le mois de septembre et sur le volume des économies espérées.

Le DMP doit être utile et facilement utilisable. Le DMP devrait être aussi partagé mais aussi sécurisé. Le dossier stock doit être crypté. L'accès au DMP pour le patient devrait avoir lieu chez le médecin traitant qui en possède l'intégralité.

Il a rendu possible la communication des médecins de ville avec l'ensemble des établissements de l'AP-HP. Sept mois précieux ont été perdus depuis le séminaire de Roissy par manque de volonté politique et de financement.

Les professionnels de santé doivent pouvoir continuer à travailler avec leur logiciel métier. Ces logiciels métiers devraient tous avoir une intégration automatique dans le dossier patient des messages reçus et avoir tous une page d'export sur laquelle se constituerait automatiquement le résumé de dossier qui figurerait en en-tête de toute prescription; il regrette l'absence actuelle de Page export à l'hôpital. Les médecins prescripteurs doivent pouvoir communiquer avec les labos et faire figurer en en-tête de prescription les données utiles au labo pour interprétation des résultats. Sur le DMP ne figurerait que les éléments indispensables à la prise en charge des patients

1 le résumé de dossier mis à la disposition de la communauté médicale par le médecin traitant (coordonnées, allergie, intolérance, traitement en cours et une ligne d'antécédents, familial, médical, chirurgical et vaccinations,

2 la biologie,

3 la radiologie (images significatives) et comptes rendus,

4 les CRH, CRO, histologie,

5 les résultats d'examens complémentaires colo, fibro, cardio etc.,

6 en aucun cas une empilement de consultations successives; le tout stocké crypté et décryptable sur le poste du praticien en présence du patient avec sa carte vitale.

Voilà l'esprit de notre vision du DMP: pragmatique et confidentiel en rappelant que sur le sud du 92 on a équipé 296 libéraux que les annuaires de Béclère, Ambroise Paré et Corentin-Celton sont fonctionnels, que celui de l'HP Antony est établi et que le Proxy permettant la com. est opérationnel.

Marie Françoise Godeau-Toussaint: J'insiste sur le combat de nos organisations hospitalières pour enrichir le dialogue clinico-

biologique, sur le renforcement du rôle des CME, et sur l'indispensable implication des biologistes hospitaliers, par les pouvoirs publics dans le DMP

Christine Berlie: Je souligne aussi sur le caractère indispensable de l'implication des acteurs hospitaliers, évoque le rôle important que devraient jouer les CME. Elle rappelle que le DMP évitera un certain nombre de causes potentielles de décès, et facilitera l'homogénéité des analyses.

Les malades doivent devenir acteurs et se responsabiliser.

Jean-Marie Picard: J'approuve et suis convaincu que le « partage » doit progresser dans la culture médicale de ville et hospitalière; il faut lutter contre la dépersonnalisation de la relation médecin-malade

Annexes

(extraites des lettres n° 15 et 16 du gmsih)

IHE, l'intégration à l'américaine

L'initiative IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) aux Etats-Unis a pour objectif de sélectionner des standards de communication facilitant l'intégration des systèmes d'information dans les établissements de santé. Cette démarche s'est traduite par la mise en œuvre de plates-formes de démonstration aux congrès du RSNA (Radiological Society of North

America) et de HIMSS (Healthcare Information and Management Systems Society).

Cette initiative se décline maintenant en France et en Europe pour démontrer l'intégration des différentes fonctions de l'établissement de santé au sein des systèmes d'information et de santé. L'intégration se fonde sur l'utilisation de normes ou standards d'échanges et de communication issus des spécifications définies dans les projets du GMSIH. En France, le projet IHE regroupe notamment la Société française de radiologie et le GMSIH, ainsi que les industriels des systèmes d'information.

La première phase du projet a

consisté à mettre sur pied le cadre technique et les modalités d'organisation d'une initiative IHE-F, dans le cadre des JFR (Journées Françaises de Radiologie) et Hôpital Expo. Le 22 mars 2001, devant l'ensemble des partenaires de IHE-F, les premiers résultats ont été présentés. Avec deux axes stratégiques forts: promouvoir l'initiative auprès des utilisateurs et des industriels, et viser la mise en œuvre d'une plate-forme regroupant l'ensemble de ces derniers.

Standard HL7: version 2 ou 3?

Alors que le standard HL7 Inc. est de plus en plus utilisé dans le cadre d'IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) et devient opérationnel dans les établissements de santé, un débat très animé semble opposer les partisans de la V2 à ceux de la V3, difficile à comprendre pour ceux qui ne suivent pas ces débats d'experts.

Essayons d'éclaircir le sujet

HL7 Inc., créé en 1987 est un organisme qui regroupe des utilisateurs (et notamment hospitaliers), des consultants et des fournisseurs ou éditeurs de logiciels. 26 pays sont aujourd'hui affiliés à HL7.

Son objectif est de produire des standards pour l'échange, l'intégration et le partage de données de santé.

Les messages définis à l'origine concernaient la couche 7 dite couche applicative du modèle OSI, d'où le nom HL7 (Health Level 7).

On y trouve notamment les messages de la version V2.

HL7 a ensuite mis en chantier une nouvelle version appelée V3 s'appuyant sur un modèle global appelé RIM (Modèle d'Information de Référence) et sur des outils de génie logiciel. Cette version mise en chantier il y a environ dix ans représente aujourd'hui un corpus de messages et d'outillage important. Cette nouvelle version est en rupture avec la version précédente, c'est-à-dire qu'HL7 n'a pas cherché à maintenir une compatibilité ascendante comme elle le faisait pour

les versions mineures de la version 2.

La situation aujourd'hui

HL7 V2 est aujourd'hui un standard largement adopté dans de nombreux pays et par de nombreux industriels notamment par les pays européens (Italie, France, Allemagne...). Basé principalement sur un système de messages, HL7 va dorénavant faire évoluer plus lentement cette version au profit de la version 3. Cette dernière est encore à l'état de jeunesse: les fondations de cette version sont normatifs et correspondent globalement au modèle global (RIM) et aux données de base (CMET). Par contre les messages des différents domaines sont en cours de discussion (ballot). Afin d'accélérer leur aboutissement, des groupes de travail fonctionnent, le groupe du domaine de la pharmacie réunissant plusieurs



pays sous l'égide du Canada. Parallèlement certains pays comme la Grande-Bretagne, les Pays-Bas et le Canada tentent d'expérimenter grandeur nature ces messages.

L'objectif d'HL7 est de fournir pour début 2005 un corpus suffisamment abouti de cette version.

Alors V2 ou V3?

Alors que la version 3 va attirer de plus en plus d'acteurs et d'expérimentateurs, la version 2 va se maintenir encore pour de nombreuses années du fait de l'investissement lourd consenti par les industriels et les organismes de santé pour mettre en place l'interopérabilité entre logiciels.

Ces deux versions vont donc évoluer parallèlement pendant un certain temps jusqu'au basculement irréversible sur la version 3 d'HL7. ■



Dr Simone Zerah
présidente de la commission
du registre européen d'EC4



Dr Françoise Mémmi
chef de service à
l'Ordre des pharmaciens



Françoise Lalande
inspectrice générale
des affaires sociales

Compte-rendu d'une table ronde organisée dans le cadre du congrès de la FNSBH d'avril 2005.

Michel Vidaud : le manque de définition claire du Biologiste à l'hôpital, fait que la Commission Nationale Permanente de Biologie Médicale rencontre de plus en plus de difficultés...

Françoise Lalande : Depuis la loi de 1975 la réglementation n'a pas suffisamment évolué en Biologie. Il y a des contradictions entre les systèmes Public/Libéral et peu de possi-

bilité pour les hospitaliers de se diriger vers le système libéral. Les Biologistes libéraux sont majoritairement pharmaciens et polyvalents, alors qu'à l'Hôpital ce sont surtout des médecins spécialisés. Il y a peu d'échanges entre Public et Libéral, les règles, les CQ... ne sont pas les mêmes; il y a trop d'étanchéité à de nombreux points de vue. Les procédures de traçabilité, doivent gagner l'hôpital et l'innovation doit gagner la ville.

La loi de 1975 a permis l'émergence d'une biologie de ville, dispersée, à activité polyvalente. La Nomenclature des actes de BM, favorise la Biochimie et l'Hématologie, les autres disciplines étant défavorisées. La structure H est figée en services et on note un manque d'évolution du système. Il faudra développer les passerelles public/privé.

Les laboratoires des Etablissements Publics de Santé relèvent de règles hospitalières et la loi de 1975 ne s'applique pas à l'hôpital; les diplômes exigés ne concordent pas forcément. Il s'agit d'étudier les évolutions possibles de la loi de 1975, par exemple des laboratoires spécialisés en secteur libéral.

A l'hôpital les laboratoires se regroupent en Plateaux Techniques; quel sera leur avenir, leur statut, leur autonomie? Il peut s'organiser une mutualisation des fonctions communes; tri, prélèvements, archiver, maintenance, logistique peuvent se regrouper.

Les biologistes, chercheurs, hospitaliers, hospitalo-universitaires, forment un système éclaté et le mythe du biologiste totipotent - gestionnaire, universitaire, praticien, chercheur, qualitatif - n'est pas crédible. Faut-il en faire des métiers différents et confier certaines fonctions à des ingénieurs? Il y a

des besoins en compétence, de gestionnaires, de logisticiens, de qualitatifs.

L'hôpital doit-il tout faire? Doit-on envisager des échanges public/privé?

Les regroupements, l'automatisation les modifications de la nomenclature seront nécessaires pour maîtriser les dépenses de santé surtout à l'hôpital, tout en maîtrisant les problèmes de qualité et en conservant des marges de manœuvre pour la recherche. Les petits labos non regroupés, sans possibilité de gains de productivité, ne sont pas l'avenir. Les pouvoirs publics souhaitent une réforme et plus d'osmose entre les secteurs public et privé. Dans cet esprit, une « Mission Biologie » va très prochainement dresser un état des lieux de la Biologie et prévoir des scénarios d'évolution; l'application des mesures proposées sera laissée au Cabinet du Ministre.

A propos du recrutement des biologistes hospitaliers

FL : Il est difficile de parler de recrutement sans savoir pourquoi faire. De plus les aspects démographiques dépendent des regroupements en plateaux.

Un participant : pour les recrutements il faut distinguer les CH et des CHU qui ont une mission de soins d'enseignement, et de recherche comme le précise le décret n° 84135 et depuis 1984 il y a harmonisation des diplômes entre public et privé pour les recrutements de PH puisque le concours de PH est ouvert aux seuls titulaires de DES de Biologie Médicale. Voici quelques chiffres précis: 1 700 MCU-PH et PU-PH dont 90 % de médecins

1 600 PH dans les CH et les CHU dont 80 % de pharmaciens 900 Praticiens Attachés, 250 PH Temps Partiels.

Il existe une dissociation des recrutements. Les internes, les PH et les PAC sont recrutés par concours, les autres biologistes non. Au niveau du registre européen EC4 on discute de la formation à un niveau bac +9 et à l'Hôpital de plus en plus de non-diplômés en biologie exercent à bacs + 5 ou 6; ils ne peuvent avoir d'activité dans le secteur libéral à cause de textes très précis de recrutement et ils finissent par obtenir une place en biologie à l'Hôpital. Un système de formation s'est mis en place d'autant que la nuit le CHU devient CH (au niveau des missions tout au moins), car la garde devient polyvalente; ce qui implique qu'actuellement la biologie dans les CHU est écartelée entre la spécialisation le jour et la polyvalence, la nuit.

Enfin l'inscription à la section G de l'Ordre National des Pharmaciens d'une personne exerçant dans le secteur public ne garantit pas que cette personne ait un DES de biologie médicale ou les 4 certificats.

Dans les CHU une injustice apparaît: les AHU sont biologistes et on leur en demande encore beaucoup pour devenir MCU-PH. Parallèlement pour les scientifiques le recrutement est plus facile et les contraintes plus faibles puisqu'ils ne prennent pas de garde.

Nous nous trouvons dans un système où les activités sont encadrées, les concours sont d'accès précis et ils sont sévères mais le recrutement et même la qualification des biologistes, particulièrement pour les HU, sont multiples, voire anarchiques (Concours, Doyens, CNU, qualification ordinale par

l'Ordre des médecins...). Les Praticiens Attachés « participent aux tâches courantes » de plus ils assurent des gardes et ont des activités d'encadrement.

Il ne faut plus laisser le recrutement différemment déréglementé entre public et privé et laisser perdurer l'exercice de la biologie sans qualification. Cela a pour effet de dévaloriser l'effort de ceux qui obtiennent un diplôme qualifiant après concours.

Le seul texte qui est opposable à l'hôpital est le GBEA, or le GBEA ne précise pas la formation du biologiste d'où des dérives possibles

FL : Vous avez un discours un peu schizophrène à l'hôpital. On ne peut être à la fois malthusien dans la formation de base et se plaindre des contraintes des gardes ou des contraintes de personnel et accepter des assistants tout-venant

Un participant : s'il doit être proposé une nouvelle réglementation en matière de recrutement elle devra être applicables à partir de sa promulgation et entériner les situations existantes. Même sur la FMC les systèmes public et privé sont différents; coté privé il y a Bioforma coté public il n'y a encore rien de formel, restent les congrès, les séminaires les staffs et les réunions de bibliographie et la recherche clinique.

Il en est de même des Contrôles de Qualité; celui qui s'applique au plan national échappe à toute sanction, les autres sont facultatifs.

Autorisation, accréditation des laboratoires et qualité

Mireille Fontaine : pour ce qui concerne les labos publics, les laboratoires hospitaliers dont ceux de transfusion sanguine, échappent aux règles imposées aux LABM et ils devraient comme pour les EFS obtenir une autorisation préfectorale.

Un participant : doit-on faire accréditer les labos hospitaliers par le COFRAC ? * mais le

*A noter que l'ANAES n'accrédite plus mais certifie. Pour l'heure cette certification ne concerne pas les labos eux-mêmes, mais des points particuliers, tels la confidentialité de la transmission des résultats

COFRAC est payant et cher.

Dans les hôpitaux l'application du GBEA n'est pas contrôlé ou peu, mais il est appliqué dans tous les services depuis longtemps; les pharmaciens inspecteurs peuvent intervenir et quand il le font ils le font bien, mais ils sont trop peu nombreux.

Il existe aussi BIOQUALITE pour le secteur privé, financé en partie par la CNAM, et cela fonctionne très bien. Cependant si l'auto-évaluation est intéressante pour se préparer il faut ensuite une certification extérieure

La Norme ISO/EN 15 189 est actuellement la seule norme spécifique pour l'accréditation des Laboratoires de Biologie Médicale (Le syllabus établi par l'EC4 est en parfait accord avec) et qui permet de répondre aux exigences du référentiel ex-ANAES* (contrairement à la norme ISO 17 025 défendue par le COFRAC car plus facile à obtenir et qui a été prévue pour les laboratoires d'essai). Le GBEA est intégré dans la norme 15-189.

Il serait très utile que la norme 15189 seule référence européenne et internationale, et qui prend en compte les phases pré et post-analytique, devienne opposable à tous les laboratoires publics et privés, mais cette accréditation a un coût qu'il faudrait alors prendre en compte.

Qualification des biologistes en Europe

Simone Zérah : La directive sur les qualifications professionnelles a été votée en première lecture en mai 2004. Actuellement en discussion au parlement Européen, elle devrait être définitivement votée dans quelques mois avec adoption du principe des plates-formes communes.

Au plan européen* : « Plate-forme commune : un ensemble de critères de qualifications professionnelles qui attestent d'un niveau de compétence adéquat en vue de l'exercice d'une profession déterminée et sur la base desquels ces asso-

* documentation Simone Zérah Présidente de la Commission Registre EC4

ciations accréditent les qualifications acquises dans les États membres. »

Les professionnels de la commission du registre sont en train de préparer une Plate-Forme commune avec un socle de polyvalence qui sera présentée à la commission prévue à cet effet par la Directive, dès sa publication.

La Biologie Clinique s'est engagée dans démarche d'harmonisation et de qualité grâce aux travaux d'EC4 (European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EC4) EC4 s'est préparé pour répondre aux exigences de la directive. Il a déjà les 4 éléments d'autorégulation: Reconnaissance mutuelle des qualifications :

Syllabus et 'Equivalence of standards'

Syllabus : ce texte décrit le contenu scientifique minimal de l'enseignement et les connaissances que tout professionnel, candidat à l'enregistrement, doit posséder

- Exigences de formation continue,
- Exigences d'expérience professionnelle,
- Code de Bonne Conduite.

Les qualifications au niveau européen représenteront un début d'unification; quand elles sortiront il faudra transposer au niveau national. Avec la mise en œuvre des plateformes communes par spécialités dont la biologie, il n'y aura plus de distinction public/privé dans ce domaine. Beaucoup de médecins s'inscrivent à l'EC4 bien qu'ayant une Directive spécifique

La modification du décret 761004 du 4 novembre 1976

Françoise Mémmi : L'article 154 de la loi du 9 août 2004 prévoit la possibilité pour des laboratoires établis dans un autre état membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'espace économique européen d'effectuer des analyses de biologie médicale à destination de patients résidant en France. Un décret d'application est actuellement en préparation, il modifiera le décret n° 76-1004 du 4 novembre

1976 et aura pour objet de fixer les modalités pratiques d'application de l'article 154 de la loi du 9 août 2004 (codifié à l'article L 6211-2-1 du code de la santé publique.

Or, plusieurs difficultés sont apparues lors de la rédaction du décret, à savoir :

- provenance des prélèvements (patients ou autres laboratoires),
 - analyses concernées (que se passe-t-il pour les analyses soumises en France à autorisation)
 - rendus des résultats
 - transports des échantillons.
- Le projet de décret doit être à nouveau discuté lors de la prochaine réunion de la CNPBM qui se tiendra le 18 avril.

Maîtrise des dépenses

FL : les dépenses de biologie en France doivent être encadrées.



Il faut vérifier que le coût des examens n'est pas beaucoup plus élevé que dans d'autres pays.

Un participant : au niveau européen la comparaison du coût des actes est aléatoire car on ne compare pas les mêmes choses; en France les phases pré-analytique, analytique et post-analytique son incluses dans le coût, alors qu'en Allemagne les phases pré-analytique et post-analytique relèvent du médecin.

FL : on pourrait dire que les labos faisant de « l'abattage » en biochimie pour les examens de base se rapprochent de la prise en compte dans les coûts d'une phase unique. On ne peut garder tous les examens de biologie dans le même sac, et à vouloir hausser sans cesse les normes, elles finissent par ne plus être appliquées. Ne pourrait-on extraire certaines

analyses robotisables d'un bilan pour les externaliser et les faire réaliser au meilleur coût? Il existe une schizophrénie des niveaux d'exigence entre les normes les règles les diplômes d'un coté les conditions d'exercice réelles de l'autre. Nous devons arriver à plus de cohérence dans la démarche hospitalière

A propos de la place du biologiste dans la chaîne des soins

Commentaires: le biologiste est avant tout un membre à part entière de l'équipe médicale.

FL: cette interface biologiste-clinicien n'est peut-être nécessaire que dans certaines spécialités. Il faut peut-être des chercheurs, des ingénieurs, et des qualitiens.

Commentaire: Les biologistes disposent d'un socle commun élevé de connaissances avec les cliniciens, vérifiées par des concours. Il ne faut pas tout

mélanger, seul un Biologiste a la formation et la capacité d'être Directeur de Laboratoire. Il peut se faire aider de qualitiens ou autres...

Doit-on fournir au collègue clinicien des résultats bruts?? La réponse est NON, il faut intégrer et interpréter ces résultats avec les résultats antérieurs et avec le contexte clinique dans le cadre d'une continuité des soins cohérente. Avec les résultats antérieurs le devoir est de les interpréter et de les intégrer dans le processus de soins, de continuité des soins et de médecine préventive.

Un exercice rapproché Clinicien/Biologiste permet d'éviter la dérive des prescriptions et de faire des économies. Il faut institutionnaliser l'articulation, Biologiste/Clinicien Le dossier biologique devra faire partie intégrante du dossier de médecine préventive et être inclus dans le Dossier Médical Personnel. Il doit être rappelé que la Nomenclature des Actes de Biologie médicale demande plusieurs fois que, associé au travail technique, s'ajoute un

travail d'interprétation réalisé sur chaque dossier en fonction du contexte clinique.

A terme avec les restructurations, la robotisation, la désinsertion de l'équipe médicale, pourrait apparaître le risque de pertes d'emplois de biologistes massives; une telle évolution, n'est pas du tout souhaitable car elle se produirait aux dépens de la qualité des soins délivrés au patient.

Les regroupements et les restructurations ont un impact en particulier sur le personnel qualifié comme les techniciens de laboratoire dont il ne faut pas réduire le nombre et ils doivent permettre de dégager des moyens pour stimuler la recherche et l'innovation.

Spécialités, spécialisation

Un participant: la réforme du DESBM - Décret n° 2003-76 du 23 janvier 2003 J.O n° 25 du 30 janvier 2003 fixant la réglementation du diplôme d'études spécialisées de biologie médicale a prévu un niveau 2 de spé-

cialisation, concernant les spécialités classiques et 4 nouvelles spécialités Pharmacologie et Toxicologie, Génétique, Biologie de la Reproduction et Thérapie génique-Thérapie cellulaire.

FL: mais n'y a-t-il pas trop de spécialités qu'on ne sait pas trop où situer.

A quoi sert la course à la segmentation? La création de super-spécialités consiste à enlever l'échelle d'un coté et à se plaindre de recrutements devenus impossible de l'autre.

Un participant: c'est la quadrature du cercle car les PH ont un concours ciblé sur la biologie alors que le CNU recrute qui, il veut par exemple des cliniciens en biologie.

FL: il a un besoin de fongibilité des actes, des spécialités et des personnels pour tenir compte des contraintes économiques.

MF: pour certaines spécialités ne faudrait-il pas des agréments, comme ce qui existe déjà pour la PMA le diagnostic

prénatal ou la génétique (Loi bioéthique, Agence de Biomédecine)?

Un participant : la spécialisation peut s'expliquer par l'ouverture de nouveaux champs de connaissance par la recherche, et on ne peut être bon partout, en même temps les regroupements de laboratoires en plateau font que l'on a besoin de polyvalents ; les jeunes ne savent pas trop com-

ment se positionner entre les deux.

FL : oui mais pas de blocage et d'excès

Un participant : les passerelles public/privé sont importantes à considérer ; par exemple il serait souhaitable que les internes du DES puissent faire un stage dans un LABM privé, mais il conviendrait déterminer les domaines de responsabilité quant à la signa-

ture des comptes rendus. Le Syndicat des Biologistes est d'accord pour codifier ces stages.

Il y a une nécessité de compétence pour la validation des résultats

Biologie délocalisée et plateau technique

Un participant : cela consiste parfois en l'installation sauvage dans les services cliniques, par

les industriels, d'outils de biologie parfois très coûteux et qui sont laissés sans surveillance et sans maintenance aux mains de personnels non qualifiés. Ces pratiques doivent être placées hors-la-loi et remplacées par le contrôle de la biologie délocalisée par les biologistes.

Ceci est prévu dans l'annexe à la Norme ISO/EN 15 189 sur la Biologie délocalisée qui devrait être publiée très prochainement.

FL : des prestations pourraient être externalisées.

Des regroupements inter-hospitaliers pourraient être organisés à la faveur de la mise en place des futurs pôles.

Un participant : qu'en sera-t-il du maillage territorial et de la biologie de proximité? Techniquement il est possible d'envisager l'implantation d'un seul plateau technique par département mais le dialogue clinico-biologique disparaîtra. Serait-il souhaitable d'appliquer l'expérience allemande en France? Notre niveau d'exigence notamment en ce qui concerne l'interprétation des résultats n'est-il pas différent?

FL : nous n'en sommes pas là, le CHU de Toulouse disposait en 1998 de 40 laboratoires dont 4 dans la même spécialité! C'est un émiettement ahurissant. Des regroupements ont été déjà réalisés et les projets sont nombreux actuellement pour continuer dans cette voie.

Le plateau technique doit-il rester sur le site ou une implantation hors-site est-elle envisageable.

Un participant : on ne peut regrouper sans investir ; les regroupements ont un coût et de plus ils doivent servir à l'innovation.

N'y a-t-il pas danger que les plateaux techniques perdent le contact avec les malades ;

Par ailleurs on peut imaginer que le plateau technique soit dirigé par un biologiste diplômé et que les analyses soient effectuées par des personnes non diplômées ; la conséquence en sera la perte de l'intégration aux équipes médicales cliniques. Que deviendrait la validation biologique?

La robotisation de certains actes doit avoir pour corollaire une défense pointilleuse de l'expertise des biologistes. ■

LIBRE PROPOS

Carnet de Route

3 août - La grande évasion

Les ministres jouent au jeu des 7 micros. Celui de la santé, probablement mal conseillé, convoque 130 directeurs d'hôpitaux pour analyser et mettre un terme à ce problème de santé publique que constituent les «évasions» de malades psychiatriques. On n'échappe pas à la sémantique carcérale! Finalement après quelques télévisions, la raison va revenir, le communiqué ci-joint que nous avons diffusé participe au retour au calme...

6 août - L'appétit du scandale

Mais les micros sont à peine refroidis qu'ils reprennent un coup de chaud : c'est à Saint Vincent de Paul qu'il faut se précipiter pour découvrir le vrai faux scandale des fœtus conservés de façon inappropriés dans leur bocal de formol. Là encore, après l'effet médiatique, après le tri entre les vraies erreurs de procédures et les faux scandales, il reste surtout quelques familles encore meurtries.

10 août - El toubib au Mexique

Dans une grande avenue proche du Zocalo, deux boutiques côtoient un supermarché. La première est celle de la consultation médicale. Respectant très certainement les préconisations gouvernementales, le prix de la consultation y est affiché en lettres tricolores : 20 pesos (1,50 €). Devant la boutique d'à côté, s'agite un docteur pantin pour attirer le chaland. Celui là, c'est le « Docteur SIMI », puisque nous sommes à la porte de l'épicerie des médicaments génériques les « similares ». Consultations à 10 balles, bonnes affaires au bazar des génériques... Caramba, viva la sécu!



25 août - Poule, la grippe ; coq, le cancer !

Arrivera, n'arrivera pas? La grippe aviaire fait l'objet de déclarations solennelles au plus au niveau de

l'état. Le nouveau directeur général de la santé, le professeur Didier Houssin, planifie le stockage des millions de traitements anti-viraux et de centaines de millions de masques de protection... La suspicion peut nous envahir au moment où Mac Do a complété sa gamme en mettant à contribution nos volatiles de basse court. Heureusement, dans le même temps, la « poule biotechnologique » reprend du poil de la bête. Pour la première fois, des chercheurs américains viennent de réussir à faire produire par des poules des œufs contenant des anticorps monoclonaux utilisés contre certains types de cancers. Nous sommes au cœur du débat. Faut-il sacrifier les poules au nom de la menace sanitaire liée à la diffusion de la grippe aviaire ou au contraire, prenant argument du plan cancer, brandir l'étendard tricolore frappé de la poule (et du coq) pour défendre le volatile?

30 août - La possibilité de ne pas lire Michel H.

La romancière franco américaine Nancy Huston a publié il y a peu un étonnant « Professeurs de désespoirs ». Elle se rebiffe avec énergie et efficacité contre la Houellebecquemanie. Nancy Huston et sa déesse Suzy ont de quoi mettre à mal quelques générations de nihilistes et de néantistes qui cultivent la fin du monde. Culture, humour, pertinence, un petit bonheur je vous dis!

François Trabua

Suite de la page 17

Intersyndicale des praticiens à temps partiel : une belle percée

Dr Raymond Gatelmand, conseiller de l'Intersyndicat des PH à temps partiels des établissements publics de santé

« Nous étions présents dans cinq spécialités : chirurgie, anesthésie, médecine, radiologie et biologie, et nos listes recueillent 44 sièges sur les 60 à pourvoir dans ces spécialités (26 sièges sur les 30 à la Commission paritaire nationale et 18 sur 30 au Conseil de discipline), avec un peu plus de 900 voix, soit 44 % des suffrages exprimés (18 % des inscrits). »

Ce résultat représente une belle percée : nous défendons un statut unique pour les praticiens et nous sommes donc en phase avec l'action de la CMH et du SNAM avec qui ces élections ont été l'occasion de nous rapprocher puisque nous étions alliés. Je suis persuadé que c'est une bonne chose puisque nous sommes une interface entre les hôpitaux publics et privés (ceux-ci incluant des établissements sans but lucratif). Nos adhérents partagent leur temps entre le public et le privé (mais certains, en particulier des femmes exercent exclusivement à temps partiel dans le public), et ce cadre d'exercice multi-sites répond à un besoin. En fait, nous représentons un lien entre les différentes formes d'hospitalisation que nous connaissons bien, et ce lien est je crois très utile aujourd'hui. »

Résultats en sièges								
Intersyndicat	sièges							
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie	Total
CHG		4	2	4				10
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	6	2	2	2				12
INPH			2					2
AMUHF								0
FO								0
SNPGH					6			6
USP/SPH/SPF						3		3
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						3		3
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							6	6

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

2) Commission paritaire nationale

Résultats en voix	
inscrits	755
votants	415
suffrages exprimés	403
Soit un taux de participation de 55,0%.	

Intersyndicat	voix								Total	%
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie			
CHG		38						38	9,4%	
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	12	21	70	73				176	43,7%	
INPH								0	0,0%	
AMUHF								0	0,0%	
FO								0	0,0%	
SNPGH					79			79	19,6%	
USP/SPH/SPF						38		38	9,4%	
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)						44		44	10,9%	
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							28	28	6,9%	
	12	59	70	73	79	82	28	403	100%	

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

Résultats en sièges								
Intersyndicat	sièges							
	anesthésie réanimation	biologie	chirurgie	médecine	pharmacie	psychiatrie	radiologie	Total
CHG		4						4
CMH/SNAM-HP/UCCSF-Alliance (1)	6	2	6	6				20
INPH								0
AMUHF								0
FO								0
SNPGH					6			6
USP/SPH/SPF						3		3
UPP (IDEPP : SPEP et SPS) (2)							3	3
SNAM-HP/CMH/CHG (1)							6	6

(1) Liste d'union syndicale (2) IDEPP : SPEP membre de l'INPH ; SPS membre de la CMH

NDLR

Nous avons surligné en rouge les listes d'Union. Nous indiquons au lecteur que la liste IDEPP était constituée pour moitié du SPS membre de la CMH et du SPEP. En radiologie la liste unique comportait 5 représentants de notre Union sur les 6 candidats

Éditorial

ECCO 13,

uniting doctors, patients and politicians

by Prof. Harry Bartelink, President,
Federation of European Cancer Societies (FECS) and Chairman of ECCO 13, the European Cancer Conference



Europe's premier cancer conference is now only a few weeks away. ECCO 13, the European Cancer Conference, will be held in Paris in October of this year. ECCO is the largest cancer conference in Europe and is unique as the largest multidisciplinary cancer conference in the world. ECCO 13 is expected to attract more than 10,000 cancer researchers and physicians, and hundreds of journalists, from around the world. ECCO is where the very best research results in cancer treatment and care are presented, bringing cancer doctors and nurses up to date with the best practice in modern cancer care.

The content of the ECCO 13 scientific programme demonstrates, through current European

research, how the translation of basic research into practical clinical tools is successfully bringing new, more effective, treatments into daily practice in our hospitals.

Appropriately for a conference held in France, French researchers and physicians are strongly represented at ECCO 13. Under the chairmanship of Prof. Thomas Tursz, the National Organising Committee have succeeded in attracting more than 200 conference presentations from French authors. The strength and depth of oncology research in France is clearly in evidence in the ECCO 13 programme.

In addition to the scientific programme, ECCO 13 will also feature a 3-day Patients' Programme designed to allow cancer patients, doctors and politicians from all over Europe to meet and discuss how cancer care can be improved at a European level.

Through personal experience gained from working with my patients I am very much aware of their concerns about whether they are receiving the best available treatment for their disease. All cancer patients, regardless of which European country they live in, have the right to expect the best possible care, but unfortunately there are still great inequalities in the standards of care provision across Europe. As physicians we realise the important role politicians and healthcare policy makers have in helping to establish the correct healthcare infrastructure which will allow all patients to receive the best treatment for them. We hope that the inaugural ECCO 13 Patients' Programme will be a step on the way to achieving these aims and will lay the foundations for future work to improve access to best quality care.

In recognition of the importance of putting cancer high on the political agenda of the European Union, ECCO 13 is being held under the patronage of President Jacques Chirac of France, and will be attended by a number of national and European politicians and European Commission officials. Cancer is now the second most common cause of death in the European Union, and is predicted to become the leading cause of death within the next few years. It is time that action at a European level was taken in an effort to reduce the incidence and mortality from cancer that the citizens of the EU experience. ■

For more details about the ECCO 13 meeting and the Patients' Programme please go to the FECS website: <http://www.fecs.be>



LE CANCER À L'AUBE DU XXI^E SIECLE



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).

La cancérologie est une discipline récente. La France a joué un rôle majeur dans la naissance de la cancérologie après la 1^{ère} 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 enjeu 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 établissements privés, dans le cadre d'une réelle politique de réseaux régionaux. ■



Professeur Thomas TURSZ

*Président du Comité d'Organisation d'ECCO 13
Directeur Général de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif
Président de la Fédération Nationale des Centres
de Lutte Contre le Cancer*



Le Plan Cancer : une grande cause prioritaire, un chantier pour l'espoir

par le Pr Roland BUGAT
conseiller permanent d'orientation de la MILC
membre du comité exécutif de l'INCa

En faisant de la lutte contre le cancer une priorité nationale et l'un des grands chantiers du quinquennat, le Président de la République a fait prendre conscience que le cancer, problème de santé publique était aussi un enjeu de société. Le poids de cette maladie est considérable : 150 000 personnes en meurent chaque année et son coût global pour le système de santé a été estimé à 15 milliards d'euros en 2002. Cela explique qu'il y ait nécessité d'une politique coordonnée et globale de lutte contre le cancer et c'est assez dire l'ampleur de la tâche !

Un engagement rapide et sans précédent, les dates clés

La mobilisation nationale mise en place à compter de juillet 2002 a certes été précédée de plusieurs actions qui ont favorisé son émergence, ainsi :

- En décembre 1998, la Ligue Nationale contre le Cancer organise les premiers états généraux des patients atteints de cancer. Les malades prennent la parole et disent leur souffrance, leurs besoins et leurs attentes. Le Ministre Bernard KOUCHNER, interpellé, répond en demandant à ses services la mise en place d'un programme spécifique d'actions. Cette volonté politique donne lieu à des propositions et à la création d'un Comité national du cancer.

- Le 4 février 2000, à l'issue du Sommet mondial contre le cancer pour le nouveau millénaire, organisé à Paris sous le patronage de l'UNESCO, le Président de la République a

signé la charte de Paris, texte fondateur reconnaissant la lutte contre le cancer comme priorité internationale, dans tous ses aspects : préventif, thérapeutique, psychologique, sociologique, économique et spirituel.

- Le 9 septembre 2002, une commission d'orientation sur le cancer, présidée par le directeur général de la Santé est installée par le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées et la ministre déléguée à la Recherche et aux Nouvelles Technologies. Sa mission : à partir d'un état des lieux de l'organisation de la lutte contre le cancer, formuler des propositions concrètes afin d'améliorer le dispositif existant.

- Le 16 janvier 2003, la commission d'orientation remet son rapport aux ministres concernés, c'est la présentation des orientations du Plan cancer. Enrichi de contributions de patients, soignants, représentants d'associations, il présente un programme stratégique pour les 5 ans à venir, visant à réduire de 20 % la mortalité par cancer.

- Le 24 mars 2003, Jacques CHIRAC présente les 70 mesures du Plan cancer (2003-2007) dont les ministères de la Santé et de la Recherche sont les acteurs principaux.

- Le 7 mai 2003, est créée, par décret et arrêtés publiés au JO, la Mission Inter-ministérielle de Lutte contre le Cancer (MILC).

Le bilan du Plan Cancer, ce qui a changé entre 2003 et 2005

Sous l'impulsion de Madame Pascale BRIAND, Déléguée inter-ministérielle, la MILC a imposé un mode de gouver-

nance caractérisé par une logique affichée de mise sous objectif, d'exigence de résultats, d'évaluation. Ce modèle innovant de gestion a bouleversé positivement les organisations, imposé coordination et décloisonnement. Ce qui hier semblait impossible est en passe de se réaliser.

Dès 2003, anticipant ce qui résulte de l'application de la loi de Santé publique du 9 août 2004, qui inscrit le Plan cancer dans la loi, la mission a demandé aux préfets de régions de bien vouloir mettre en place des comités de pilotage du Plan afin que les mesures soient mises en oeuvre sans délai. Ces mesures peuvent être présentées en 5 grands axes.

1-Prévention : éviter les cancers évitables.

En 2 ans, grâce à la politique volontariste menée contre le tabagisme, la culture de la prévention a progressé. Ennemi public, le tabac est moins accessible pour les jeunes. L'aide à l'arrêt du tabac s'est largement accrue et a été financée (500 consultations de tabacologie ont été créées). Le remboursement des substituts nicotiques a été expérimenté dans le cadre du développement d'actions « tabac/précarité ».

La promotion d'attitudes favorables à la santé a aussi concerné les conseils de protection solaire diffusés avant l'été.

Fin 2004, 10 villes avaient signé la charte « Ville active du Programme National Nutrition Santé » qui engage les municipalités dans un certain nombre d'actions pour améliorer la nutrition et la santé de la population, en particulier en matière de restauration scolaire.

La prévention, volet capital de la lutte contre le cancer a également conduit à la signature, le 13 février 2004 d'un contrat cadre entre le ministre chargé de la santé et le ministre chargé du travail pour améliorer la lutte contre les cancers professionnels. Sur les 280 000 nouveaux cas de cancer enregistrés chaque année, l'InVS estime que 5 à 9 % sont d'origine professionnelle. Appuyant le Plan cancer, et notamment la mesure 13 concernant la prévention du cancer en milieu professionnel, le Plan santé au travail (2005-2009) a été présenté le 17 février 2005. Il prévoit notamment un programme d'expertise prioritaire, doté d'un budget de 5,7 millions d'euros, la promotion de la prévention dans les entreprises, le renforcement de l'efficacité du contrôle du respect de la réglementation...

2-Dépistage : se donner toutes les chances.

Le dépistage du cancer du sein a été généralisé sur l'ensemble du territoire national en 2004, avec, un an après sa mise en place, près de 40 % de participation : sept millions de femmes de 50 à 74 ans bénéficient tous les 2 ans d'une invitation pour un dépistage gratuit du cancer du sein.

Dans le même temps, l'oncogénétique a progressé. Les laboratoires labellisés, coordonnés et financés ont permis de réaliser 15 000 tests de prédisposition génétique. Dès 2003, 6,6 millions d'euros ont permis de soutenir les 25 laboratoires agréés (renforcement en personnels spécialisés, achat de consommables onéreux et d'équipements bio-médicaux). La généralisation du dépistage

du cancer colo-rectal est annoncée pour 2007, mais déjà des expériences de dépistage sont en cours chez les 50-74 ans sur un quart du territoire. La loi du 9 août 2004 a réaffirmé la responsabilité de l'Etat dans le domaine de la santé publique. Elle décrit 100 objectifs quantifiés à 5 ans, retenus à la suite d'une consultation nationale et auxquels correspondent des indicateurs spécifiques, ainsi que 5 plans stratégiques au premier rang desquels figure le Plan cancer. Ces objectifs et ces plans stratégiques sont déclinés dans chaque région par un Plan Régional de Santé Publique (PRSP) dont la mise en œuvre est confiée à un Groupement Régional de Santé Publique (GRSP). C'est dans cet esprit qu'ont fonctionné depuis deux ans, les comités de pilotage régionaux du plan cancer. Certains de ces « tableaux de bord territoriaux » sont accessibles sur un site internet propre, un exemple : <http://www.midipy.sante.gouv.fr/santehom/polpse/pnrs/pns/tabord/cadre.htm>

3-Soins

Assurer l'équité d'accès à des soins de qualité.

On sait aujourd'hui que les chances de guérison dépendent fortement de la façon dont les soins sont organisés. Une mauvaise organisation assombrit le pronostic en favorisant la récurrence. Assurer l'égalité d'accès à des soins de qualité nécessite le respect de plusieurs principes (coordination des acteurs, concertation pluridisciplinaire, écoute et information, encadrement de la qualité des pratiques, mise en réseau de l'offre de soins, maillage médico-socio-sanitaire, dossier communiquant...).

L'année 2004 a été marquée par le développement de nombreuses actions sur le terrain sous forme d'expérimentations ou de phases pilotes. Ainsi, par exemple, le dispositif d'annonce, l'une des mesures les plus attendues et les plus structurantes a été testé dans 58 établissements. Gérée conjointement avec la Ligue Nationale contre le Cancer, l'amélioration de l'annonce pourra ainsi être

généralisée dans les meilleures conditions.

Autre exemple, des comités de patients ont été créés pour favoriser leur participation à l'élaboration de projets d'études et de recherche clinique les concernant.

Sous l'égide du ministère de la Santé (DHOS), plusieurs groupes de travail ont été réunis pour participer à la réflexion et parfaire la rédaction de la circulaire parue le 22 février 2005. Cette circulaire va permettre de finaliser les volets « cancérologie » des Schémas régionaux d'Organisation sanitaire (SROS de troisième génération) que les ARH devront arrêter au plus tard en 2006. Les rapports des groupes techniques sont disponibles sur le site : www.plancancer.fr

4- Volet social et information : l'accompagnement des malades, pour que le poids social de la maladie n'aggrave pas le pronostic

De nombreuses dispositions ont été prises et actions engagées pour aider chaque malade à mieux vivre sa maladie et rester un citoyen comme les autres.

Une dizaine d'Espaces rencontre information (ERI) ont été ouverts dans des établissements de soins ; des Kiosques information santé, à l'image des Accueils cancer de Paris sont désormais à la disposition du public dans certaines villes et devraient continuer à se développer.

Le numéro azur Cancer Info Service (0810 810 821) a reçu plus de 35000 appels depuis sa mise en service le 22 mars 2004.

Les dispositions de la convention Belorgey dont l'objectif est « d'améliorer l'accès à l'assurance et au prêt bancaire des personnes présentant un risque de santé aggravé... » ont fait l'objet, en partenariat entre la MILC, la Fédération Française des Banques et les associations de consommateurs, d'une campagne d'information. Plus de 1,5 million de mini-guides ont été diffusés par les banques et associations. Un serveur vocal (0821 221 021) répond aux questions des personnes concernées.

Favoriser l'insertion sociale des malades, rappeler aux patients

leurs droits, soutenir les associations de malades et leur faciliter l'accès dans les structures de soins, tout cela procède de la volonté d'agir en faveur de la guérison sociale du cancer.

5- Recherche : coordonner pour accélérer l'innovation

Pour mieux organiser la recherche en matière de cancérologie, les ministères de la recherche et de la santé ont favorisé l'émergence des « cancéropôles », véritables accélérateurs d'innovation (32 projets de recherche retenus, 35 millions d'euros de financement en 2 ans). Des ensembles cohérents de recherche en cancérologie, pour la plupart interrégionaux (5 sur les 7), couvrant un champ de recherche « du malade au malade » sont désormais en marche. Ainsi la logique de projet bouscule la logique institutionnelle ! Au sein des cancéropôles les chercheurs adhèrent à une vision programmatique de la recherche parce qu'elle préserve créativité et liberté de mise en œuvre. Ils y trouvent un lieu d'échange et de construction de projets d'envergure internationale, des budgets importants et adaptés, incluant notamment la possibilité de financer des ressources humaines. L'application du principe si fréquemment évoqué d'une évaluation à *posteriori* fait partie intégrante de ce contrat d'un nouveau type.

Les développements de la biologie moléculaire soulignent la diversité et l'hétérogénéité génotypique des tumeurs. L'obtention de la signature moléculaire des proliférations tumorales se substitue progressivement à leur classification anatomo-pathologique classique, notamment au moment de la prise en charge thérapeutique. Dans l'intérêt de chaque patient et pour faire progresser les travaux de recherche, il est important que les établissements de soins puissent conserver des échantillons tumoraux dans des banques hospitalières de cellules et de tissus cryoconservés (tumorothèques). C'est pourquoi, 57 tumorothèques, implantées dans des établissements hospitaliers ont bénéficié du programme de

soutien en 2004. Ces soutiens ont notamment été attribués sur la base du respect des « Recommandations pour la cryopréservation de cellules et de tissus tumoraux dans le but de réaliser des analyses moléculaires » rédigées par l'ANAES avec le concours des sociétés françaises de pathologie, d'hématologie et de cancérologie, consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé. Depuis la mise en place de la réforme de la tarification à l'activité, les tumorothèques sont financées sur les mesures d'intérêt général (MIGAC).

La recherche sur le cancer est également inscrite dans les pôles de compétitivité. La liste des dossiers sélectionnés par le Comité Interministériel d'Aménagement du Territoire (CIADT) a été rendue publique le 12 juillet 2005. Trois cancéropôles sont concernées et participent de ce fait à l'alliance entre le principe d'équité et de solidarité et la valorisation économique de la connaissance dans le domaine de la santé.

Le Plan cancer dans la durée

Comme l'a affirmé Madame P. BRIAND le 11 avril 2005, en remettant au Premier ministre, à Nice le bilan à 2 ans du Plan cancer, « Le Plan cancer est un immense chantier de vie qui n'a laissé inexplorée aucune des pistes susceptibles de nous faire progresser vers un avenir où le cancer sera une maladie mieux maîtrisée... il est devenu un fil d'Ariane ».

Cette dynamique doit maintenant s'ancrer dans la durée. L'Institut National du Cancer va s'attacher, conformément aux missions que lui confie la loi et grâce aux moyens propres dont il dispose (70 millions€ en 2005) à conforter et amplifier l'action en adoptant un mode opératoire adapté à son statut. Le 20 avril 2005 avait lieu la signature de la convention constitutive de l'INCa par les membres fondateurs. La MILC ayant rempli sa mission, passait en quelque sorte ce jour là le relais à l'Institut national du Cancer, la course de fond continue ! ■



L'Inca, un levier et une tour de contrôle de la lutte contre le cancer

*un entretien avec le Professeur David Khayat,
président de l'Institut national du cancer*

Officiel Santé - L'Institut national du cancer (Inca) est maintenant sur les rails pour prendre le relais de la Mission interministérielle chargée de lancer le « plan cancer ». Quelle est sa place et quel va être son rôle ?

David Khayat - Sa place est centrale, puisque, selon le vœu du Président de la République, sa création résulte d'une loi (et non pas d'un décret) votée à l'unanimité par le parlement. Son rôle est de couvrir tout le champ de la lutte contre la maladie, c'est-à-dire tant la prévention que les soins et la recherche, et cette approche intégrée et multidisciplinaire est relativement originale dans le paysage de la santé publique française. En un mot, on peut dire que l'Inca est un levier et une « tour de contrôle » qui n'a pas vocation à se substituer ni à exercer une tutelle sur les organismes et structures existantes, mais à impulser, coordonner, fédérer et soutenir les politiques et les actions menées dans tous les domaines de la lutte contre le cancer. Pour cela, il dispose d'un budget de 70 M€, qui sera porté à 100 M€ l'année prochaine.

Officiel Santé - La forme juridique de l'Institut – constitué en groupement d'intérêt public (GIP) plutôt qu'un Etablissement public administratif (EPA) – retient l'attention, ainsi que son organisation interne qui s'inspire du modèle de « gouvernance » anglo-saxon...

David Khayat - Oui, le choix du GIP répond à un souci d'efficacité et de souplesse, et par ailleurs cette structure juridique permet d'associer aux côtés de l'Etat d'autres financeurs publics et/ou privés. Quant aux instances de pilotage, elles privilégient l'équité et la concer-

tation. Elles sont au nombre de 4 : un conseil d'administration qui fédère l'ensemble des acteurs ; un conseil scientifique qui réunit des experts mondialement reconnus, dont au moins un tiers de scientifiques exerçant à l'étranger ; un comité des usagers et des malades ; et enfin un comité de déontologie composé de trois membres chargés de garantir la transparence et la pertinence des décisions et de la répartition des fonds. Concrètement, c'est par exemple ce comité qui va décider, avec la directrice générale Christine Welty, du site d'implantation permanent de l'Inca.

Officiel Santé - A propos de « gouvernance », on relève qu'au travers de votre personne, c'est un professeur de médecine et non pas un haut fonctionnaire qui a été choisi pour présider cet institut...

David Khayat - C'est souvent le cas aussi à l'étranger, en particulier pour les agences américaine et britannique... mais il y a lieu de considérer aussi que nous formons un binôme à la tête de l'Institut avec la directrice générale, Christine Welty, que j'ai choisie pour être à mes côtés.

Officiel Santé - Pouvez-vous préciser quelle sera l'action de l'Inca dans le domaine des soins, particulièrement hospitaliers ?

David Khayat - L'objectif principal de l'Inca en la matière est de mettre en œuvre au sein du système de soins les conditions d'un accès égal pour tous les malades à des soins de qualité, conformes aux référentiels de pratiques cliniques. Pratiquement, avant la fin de l'année 2005, nous allons défi-

nir les critères de qualité dont se serviront les ARH pour délivrer les autorisations sans lesquelles à l'avenir un centre hospitalier ne pourra prétendre prendre en charge les malades atteints d'un cancer.

Officiel Santé - Quels seront ces critères ?

David Khayat - L'autorisation sera fondée sur :

Premièrement, des éléments généraux :

- Être membre d'un réseau de cancérologie
- Disposer d'une organisation mise en place grâce aux centres de coordination en cancérologie qui assure à chaque patient :
 - L'annonce du diagnostic et d'une proposition thérapeutique fondée sur une concertation pluridisciplinaire
 - La mise en œuvre de traitements conformes à des référentiels validés
 - Le PPS
 - L'accès aux soins de supports

- Assurer aux patients l'accès aux traitements innovants et aux essais cliniques

Deuxièmement, La conformité aux critères qualité définis par l'Institut et qui ont pour objectif de garantir dans les établissements autorisés des soins de qualité correspondant aux bonnes pratiques (standards communs de qualité) et de ne pas autoriser les établissements qui ne garantissent pas ce niveau de qualité aux patients. Ces critères, établis par des groupes d'experts et à partir de la littérature scientifique, sont simples, mesurables, peu nombreux mais discriminants et marqueurs directs de la qualité des soins. Ils permettent d'apprécier objectivement le

niveau considéré comme nécessaire pour garantir une prise en charge conforme aux exigences du Plan Cancer.

Certains critères fixent des seuils d'activité minimale pour être autorisés. Cette activité minimale requise garantit ainsi l'expérience indispensable nécessaire à une équipe pour assurer une prise en charge efficace d'un patient. L'Institut s'assure de la faisabilité de cette mesure en réalisant des études d'impact par discipline thérapeutique, en particulier chirurgicale. Concernant les seuils d'activité, on constate par exemple qu'en 2003, sur les 1 039 établissements qui ont opéré des femmes d'un cancer du sein, 123 n'en ont opéré que moins de 5 dans l'année. Chacun comprend qu'il n'est pas souhaitable qu'ils continuent, et ce renoncement ne correspond pas à une grande perte d'activité selon les études que nous menons (inférieur à 1 %). D'autant que l'on peut imaginer de mieux organiser les choses localement pour que par exemple trois hôpitaux de la même région qui opèrent chacun quelques cancers du sein, de la prostate ou de l'utérus se spécialisent dans la prise en charge de l'un ou l'autre de ces cancers.

L'Institut suivra particulièrement la montée en charge des centres de coordination en cancérologie, pour lesquels un financement de 14 m€ est prévu en 2005, et de 48 m€ sur la période 2004-2007.

L'Inca procédera également à la labellisation des réseaux régionaux de cancérologie et à celle des centres interrégionaux de référence en cancérologie pédiatrique. A compter de 2006, nous mettrons en place des critères de labellisation qui

cette fois concerneront les équipes médicales.

Officiel Santé - Et par la suite, l'Inca pourra-t-elle être amenée à labelliser les praticiens aptes à exercer en cancérologie ?

David Khayat - Non, puisque l'Institut n'a pas de rapport direct avec les individus médecins : elle traite avec les institutions et acteurs existants comme les ARH, la DHOS et l'HAS. Cependant, L'Institut joue bien un rôle dans l'évaluation des pratiques médicales en servant de structure de référence et d'expertise, et nous serons donc amenés à travailler avec ces acteurs pour la mise en place éventuelle de critères d'évaluation.

Officiel Santé - Concernant la répartition des moyens et la formation, quel sera le rôle de l'Inca ?

David Khayat - Eh bien, nous travaillons dans plusieurs directions : d'abord, il faut valider ou infirmer l'assertion souvent

entendue selon laquelle « on manque de médecins en cancérologie ». Ensuite, il faut étudier une nouvelle répartition des compétences entre les médecins, les pharmaciens et les personnels para-médicaux et, également, favoriser une juste affectation des ressources humaines, puisque la masse salariale constitue jusqu'à 70 % des budgets des structures de soins. Il faut aussi imaginer aussi une meilleure organisation des soins qui tiennent compte du fait que les personnes atteintes d'un cancer sont de plus en plus nombreuses à se faire traiter hors des structures hospitalières, d'où le rôle croissant des médecins et des professionnels soignants de ville à intégrer. Pour la formation, l'Inca élaborera une charte. Cela lui permettra soit de délivrer directement des formations médicales en étant un opérateur pédagogique agissant avec ses ressources propres, soit d'attribuer un label « validant » à des formations produites par d'autres opérateurs tenus de respecter certains cri-

tères. Dans le cadre des textes à venir, l'Inca attribuera des crédits permettant de délivrer une FMC (formation médicale continue) pour une recertification régulière. Dans ce domaine de la formation, l'Inca jouera son rôle de pôle de référence et sa mission de conseil avec cette idée forte : veiller à privilégier la mesure de la qualité et de l'innovation non pas sur les moyens mis en œuvre, comme cela est trop souvent l'habitude, mais sur l'évaluation des pratiques et des moyens eux-mêmes.

Officiel Santé - Où en est-on de la place des malades dans le cancer ?

David Khayat - Les Etats généraux de la Ligue contre le cancer ont été un moment important qui ont révélé au grand jour les problèmes liés à l'annonce de la maladie et à l'inégalité des chances dans le système de soins. Cela représente un tournant irréversible marquant l'émancipation des malades. Au sein de l'Institut, nous en avons fait une pièce maîtresse avec le comité des

usagers représentant les malades et leurs proches.

Officiel Santé - Revenons à vous : quelle est la touche personnelle qui vous tient à cœur et que vous voulez insuffler dans les premiers pas de l'Inca ?

Je suis attachée à deux valeurs fortes : la proximité, c'est-à-dire garder le contact avec des situations vraies et singulières, et l'humanisme entendu à la fois dans son sens classique des humanités (garder une vision globale qui permette de fertiliser les approches et les points de vue) et dans son sens moderne : c'est-à-dire voir toujours l'homme derrière la maladie. Et puis, je suis très attaché à l'idée de l'espoir dans la lutte contre la maladie.

Le mandat de président est fixé à cinq ans, renouvelable deux fois ; mais, je l'ai dit, je quitterais cette fonction au cours de l'année 2006. Après m'être consacré trois ans à la mise en place de l'Institut, je souhaite pouvoir retourner à ma place de soignant aux côtés des malades... ■



A based Isolated Limb Perfusion for Irresectable Soft Tissue Sarcomas or Advanced Melanomas

by Prof. Alexander Eggermont, head of the department of surgical oncology, Erasmus MC- Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam

Summary

Isolated limb perfusion (ILP) with melphalan alone is effective in the treatment of small multiple melanoma intransit metastases and is utilized widely for this indication. The treatment is much less effective against bulky melanoma metastases and has uniformly failed in the treatment of irresectable extremity soft tissue sarcomas. The addition of Tumor Necrosis Factor-alpha has changed this situation dramatically. High response rates and limb salvage rates have been reported in a multicenter TNF+melphalan trials, that resulted in the approval of TNF for this indication in Europe. Subsequently many centers in Europe have been trained and a series of confirmatory single institutions reports on the efficacy of the procedure have been published now. TNF has an early and a late effect: It enhances tumor-selective drug uptake during the perfusion and plays an essential role in the subsequent selective destruction of the tumor vasculature. Together this results in high response rates in bulky tumors, soft tissue sarcomas, bulky melanomas, and various other tumor types. This induction therapy thus allows for resection of tumor remnants some 3 months after ILP and thus

plays an essential role to avoid amputation of the limb. TNF-based ILP is a well established treatment to avoid amputations regardless of tumor size and tumor type. It represents an important example of tumor vasculature-modulating combination therapy and a should be offered in large volume tertiary referral centers. In France cancer centers like the Institut Gustave Roussy, Léon Bérard, Bergonié and some of the Academic Centers should provide the network for "limb salvage referral".

Introduction

The technique of isolated limb perfusion (ILP) achieves regional drug concentrations 15-25 times higher than after systemic administration and this without systemic side effects. Isolation of the limb is achieved by clamping and cannulation of the major artery and vein, connection to an oxygenated extracorporeal circuit, ligation of collateral vessels and application of a tourniquet. Because of its efficacy and low regional toxicity profile melphalan (L-phenylalaninemustard) is the standard drug, most commonly used at a dose of 10 mg/L (leg) - 13mg/L (arm) perfused tissue. Tissue temperatures are monitored and radiolabeled albumen or erythrocytes is

injected into the perfusate to detect leakage into the systemic circulation by precordial scintillation probe. Leakage monitoring is mandatory especially now that TNF is added. After 1-1.5 hours of perfusion the limb is rinsed with an electrolyte solution, cannulas are removed, and the vessels are repaired. The advent of TNF has greatly expanded the successful application of ILP. These relatively recent developments will be discussed here.

TNF- based ILP for limb threatening soft tissue sarcomas (STS)

Failure of ILP with chemotherapy alone

Achieving limb salvage is a key element in the management of locally advanced extremity STS as there is ample evidence that amputations do not improve survival rates in patients with large (> 5 cm) deep seated high grade sarcomas. Systemic induction chemotherapy, with

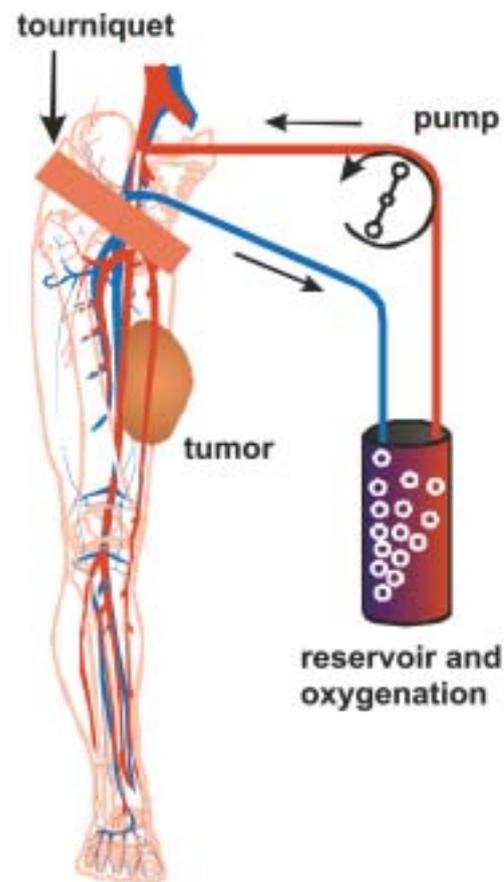


Figure 1 : Schematic isolated limb perfusion for large soft tissue sarcoma in upper leg

or without preoperative radiotherapy has low response rates. ILP is another strategy to deal with locally advanced STS. In contrast to the efficacy of melphalan-based ILP for small intransit melanoma metastases, results with ILP with melphalan, doxorubicin, or any other drug for large STS has been very disappointing. The use of Tumor Necrosis Factor-alpha had changed this situation completely

Success of TNF+chemotherapy in ILP: Multicenter studies in STS

The use of TNF in the ILP setting was pioneered by Lejeune and Lienard in Brussels in 1989. In 19 melanoma patients and a few STS cases impressive and very rapid responses were observed. This observation was followed by multicenter trials in patients with locally advanced STS and melanoma. In the STS trials TNF-based ILP has been established as a highly effective new method of induction biochemotherapy for extremity STS with a 20-30 % complete remission (CR) rate and about a 50 % Partial Remission (PR) rate. On the basis of the multicenter trials TNF was approved and registe-

red in Europe for the sarcoma indication in 1998.

The TNF-based ILP leads to massive necrosis of the irrecable tumor(s) and usually 2-3 months after the ILP a marginal resection of the tumor remnant is possible and amputation can be avoided. Here such a case is demonstrated. A massive clear cell sarcoma of the right upper leg it treated by an iliac ILP with TNF and Melphalan (Figure 2a). This leads to massive necrosis and shrinkage of the tumor (MRI images in Figure 2b). Thus resection was possible 3 months after the ILP (Figure 2c). The patient had 99 % tumor necrosis and did not need adjuvant radiotherapy. Many single center studies with TNF+Melphalan have been reported over the past years that show similar response and limb salvage rates as the original multicenter registration study.

Reports on special patient categories

Patients with overt metastatic disease

Patients with overt metastatic disease and a limb threatening tumor are a special category

where tumor control can be relatively easily achieved, and thereby an amputation avoided, by a paliative TNF-based ILP. We observed in 37 cases a 84 % response rate and a 97 % limb salvage rate. This demonstrates that TNF-based ILP is an extremely attractive option in these patients.

Patients with multiple tumors in the extremity

Patients with multifocal primary tumors such as Kaposi sarcomas, multiple lymphangio-sarcomas (Steward Treves Syndrome), or with multiple primaries of various histologies or multiple recurrences after prior surgery all present very difficult problems where TNF-based ILP is the ideal alternative to amputation. Remarkably good results have been reported. We observed after 16 ILPs in 10 patients with Steward Treves Syndrome a 87 % reponse rate, and a 80 % limb salvage rate. In our overall experience with patient with multiple tumors we observed after 64 ILPs a 77 % response rate, and a limb salvage rate of 82 %. These results indicate that TNF-based ILP is very effective in this patient population.

Patients with recurrent tumors in an irradiated field

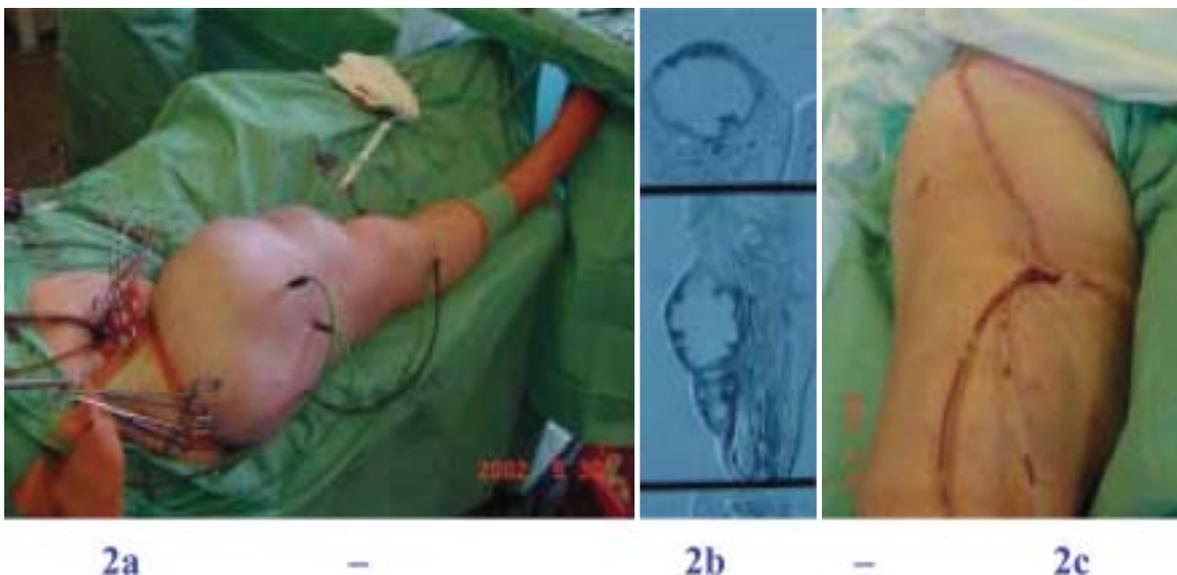
We performed 29 ILPs in 26 such patients. In contrast to the believe that recurrent tumors in an irradiated field are unlikely to respond, we observed a response rate of 70 % and a limb salvage rate of 65 %, indicating that also in this very difficult patient category a TNF-based ILP is an attractive treatment option.

Patients with desmoids

Patients with desmoid tumors / aggressive fibromatosis often present with recurrent disease that is very difficult to treat surgically with or without radiotherapy. We and others reported response rates of 75-87 % and 100 % limb salvage rates.

Elderly patients > 75 years old

A very important message is given by the report on the Rotterdam experience with 50 TNF-based ILPs in patients older than 75 years with limb threatening tumors. Results were very favorable in the 34 perfusions for limb threatening sarcomas, with a 38 % CR and a 38 % PR rate, achieving limb salvage in 76 % of the patients as well as in 16 perfusions for bulky melanoma intransit metastases resulting in a 75 % CR and 25 % PR rate. The procedure was proven safe in the elderly with the high reward of limb salvage which is of overriding importance as an amputation can put an end to independency of the life of an elderly. TNF-based ILPs are associated with little to mild toxicity problems. The situation is further simplified by a study conducted by Dr Sylvie Bonvalot at IGR demonstrating that lower doses of TNF can be utilized in the clinic while retaining response rates, and thus lowering the risk for TNF-mediated systemic toxicity.



Figures 2 a-b-c

2a : Iliac ILP for gigantic clear cell sarcoma

2b : MRI shows massive necrosis of tumor post ILP

2c : Limb salvage post resection of tumor remnant



3a
Figures 3 a-b-c

Melanoma Intransit metastases

TNF based ILP is Superior for bulky disease and after prior ILP failures

ILP with melphalan alone for melanoma intransit metastases (IT-mets) is reported in

the literature to result in about 50 % CR rate and a 80 % overall response rate. The introduction of TNF in this setting was reported to increase CR rates to 70-90 % and overall response rates to 95-100 %. Early on however it was observed that ILP with

TNF+M (TM-ILP) is especially effective against bulky tumors such as soft tissue sarcomas, where ILP with M alone (M-ILP) fails as has been explained above.

Such a case is illustrated in Figures 3 a-b-c-d demonstrating the quick achievement

of a complete remission in a 91 year old patient with a bulky melanoma on the lower leg with multiple intransit metastases (Figure 3-a). Already 4 days after the ILP extensive haemorrhagic necrosis was observed (Figure 3-b) and 10 days post ILP no more viable tumor was to be found (Figure 3-c). Figure 3-d shows the continuing complete response at 7 months after the ILP.

In Rotterdam we performed 100 consecutive TM-ILPs in 87 melanoma pts. Most patients had bulky disease (0-10 lesions in 45 pts, 11-50 in 32 pts and >50 in 25 pts) and/or failed multiple prior treatments. In 21 pts we performed a 2nd or 3rd TM-ILP because of failing a prior M-ILP or TM-ILP. The overall response rate was 95 % with 69 CRs (68 %), 26 PRs (27 %) and 5 SDs (5 %). Overall 5-year survival is



Figures 3 d

33 % and 10 yr survival is 17 %. Repeat TM-ILPs had a 71 % CR rate indicating that repeat TM-ILPs are just as effective as first TM-ILPs. Our experience demonstrates the extraordinary efficacy of TNF-based ILP also in melanoma patients as it results in a very high overall response rate (95 %) in patients with multiple IT-mets in a patient population dominated by patients with high tumor burden and multiple prior treatments. Limb salvage was achieved in 99 %.

TNF- based ILP active against all tumor types

Since the tumor vasculature in the target of TNF and of the TNF+chemotherapy combination it can be expected that this treatment is effective against a wide variety of tumor types as long as there is a well-developed vascular stromal component to the tumor. This is indeed the case. Apart from activity in some 20 different histological types of soft tissue sarcoma and activity in melanoma, the efficacy of TNF + melphalan ILP has also been demonstrated in various skin tumors, drug

resistant recurrent bony sarcomas.

Vasculotoxic mechanism of TNF+chemotherapy

The target of TNF is the tumor-vasculature. This common denominator in all these tumors makes the use of TNF very attractive and explains its efficacy in combination with chemotherapy across all these different histologies. The selective destructive effects of TNF-ILP on tumor-associated vessels are illustrated in the pre- and post perfusion angiographies in figure 3.

Laboratory findings give new insights

TNF enhances selective druguptake in tumor

We have recently demonstrated that the addition of high dose TNF to the perfusate results in a 4-6 fold increased uptake by the tumor of the cytostatic drugs melphalan and doxorubicin. Importantly this uptake was tumor specific and no increased uptake was noted in the normal tissues, thus emphasizing the selective action of TNF on the tumor-vasculature. The more vascular the tumor the better the synergistic effect between TNF and the chemotherapeutic agent.

New Vasoactive drugs

Various vasoactive drugs have been and are being studied in our laboratory models. In this program we have recently identified that histamine can enhance selective druguptake in tumors and can lead to intratumoral hemorrhage within 24 hours, followed by massive necrosis of the tumor [61]. Similarly, but without causing intratumoral hemorrhage, Interleukin-2 can enhance selective intratumoral

druguptake and act synergistically in the ILP setting.

Conclusions and future directions

Isolated limb perfusion methodology provides us an excellent tool in the clinic to obtain local control and avoid amputations of limbs in patients with limb threatening tumors. This has been largely achieved by the success of the antivascular TNF-based biochemotherapy in this setting. TNF, for the first time, has brought us an effective treatment against large, bulky tumors. TNF-based isolated limb perfusion is a very successful treatment option to achieve limb salvage in the management of advanced, multiple or drug resistant extremity tumors. TNF-based ILPs are now performed in some 35 cancer centers in Europe with referral programs for limb salvage. TNF-based antivascular therapy of cancer is here to stay and its potential needs to be studied further, including its use in the systemic setting. In the Isolated perfusion field newly discovered vaso-active drugs await evaluation in clinical trials. ■

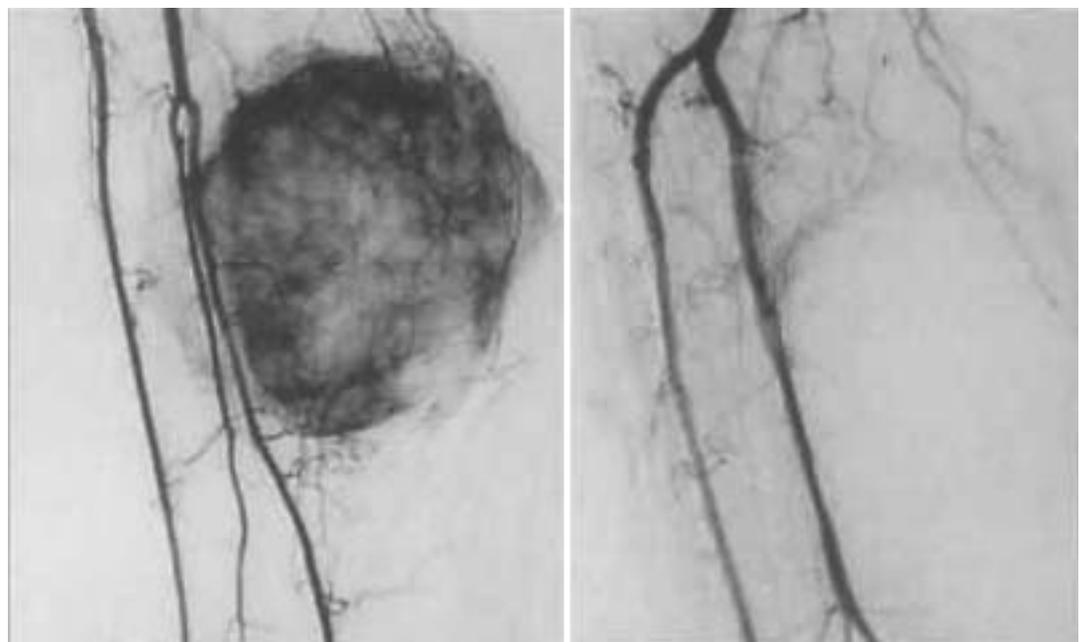


Figure 4 a-b : Selective eradication of tumor vasculature by TNF-based ILP (left pre-ILP; right post ILP)



Pr Gilbert Lenoir



Dr Mahasti Saghatchian



Dr Brigitte Bressac



Dr Agnès Chompret



Dr Suzette Delalogue

L'innovation dans le cancer du sein : quand les chercheurs soutiennent la recherche clinique

par le Pr Gilbert Lenoir et les Drs Brigitte Bressac, Agnès Chompret, Mahasti Saghatchian et Suzette Delalogue, Institut Gustave Roussy - Villejuif

L'incidence du cancer du sein a doublé au cours des 20 dernières années. Malgré cette augmentation dramatique du nombre de ces malades, la mortalité est restée stable durant cette même période. Ceci est le reflet d'une amélioration constante de la prise en charge de cette pathologie ; le dépistage précoce, l'estimation du risque génétique, les marqueurs moléculaires pronostiques représentent des avancées importantes auxquelles les chercheurs ont contribué de façon très significative. Cet article se propose de faire le point brièvement sur les innovations dans ce domaine.

Sénologie : vers une prise en charge diagnostique rapide, multi-disciplinaire intégrant la recherche dès la phase diagnostique

La sénologie se situe dans une conjoncture internationale en rapide mouvance :

On note une augmentation régulière et majeure de l'incidence du cancer du sein dans les trente dernières années dans les pays industrialisés, ce qui en fait un important problème de santé publique : plus d'une femme sur 10 sera touchée au cours de sa vie, à un âge médian jeune de 58 ans.

L'imagerie, la génétique et la biologie enregistrent de rapides progrès dont de nombreuses applications directes devraient voir le jour dans la décennie : reconnaissance des risques de cancer ou de rechute d'un cancer en particulier sensibilité aux thérapeutiques ; avec à un terme de 10-15 ans une désescalade du dépistage de masse vers le dépistage de populations à très haut risque et désescalade thérapeutique de nombreux cancers du sein sur-traités aujourd'hui ;

Au niveau européen, il est recommandé que la prise en

charge de la sénologie soit structurée dans des centres ou des réseaux de référence et d'excellence ;

En France, le programme national de dépistage du cancer du sein a été mis en place récemment avec succès mais cependant sans structuration de la prise en charge post-dépistage (exploration des anomalies mammographiques diagnostiquées). Il en découle une qualité des soins inadéquate en post-dépistage, avec en particulier des délais longs de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Dans la plupart des pays européens ont été édités des critères écrits de qualité des soins en sénologie exigeant la multidisciplinarité dès le diagnostic, la chirurgie par des professionnels entraînés, l'obtention d'un diagnostic pré-opératoire.

Il existe en Europe depuis le milieu des années 90, des structures de type « One Stop Clinic » permettant aux femmes chez qui sont dépistées une anomalie mammaire, une prise en charge intégrée multidisciplinaire comportant toutes les investigations complémentaires nécessaires et, lorsque c'est possible, un diagnostic dans la journée.

Dans une pathologie en grande mouvance sur le plan de la biologie et la génétique ainsi que l'imagerie diagnostique, nous avons voulu mettre en place, à l'Institut Gustave-Roussy, une structure pilote en France en essayant de se donner les moyens d'aller rapidement plus loin : intégration au plus près de la phase initiale de la pathologie, qu'elle soit bénigne ou maligne, de la recherche en biologie et en imagerie pour le diagnostic, la prédiction, le pronostic et donc l'aide précoce à la décision thérapeutique.

Sur le plan clinique, la mise en place d'un accueil multidisciplinaire en un jour de sénologie diagnostique permet d'optimi-

ser la prise en charge des patientes en réduisant les délais de chirurgie, de biopsie et ainsi l'anxiété pré-diagnostique.

La « Journée diagnostique » accueille toutes les femmes chez qui une anomalie mammaire a été dépistée et nécessite des investigations complémentaires. Un accueil et une orientation téléphonique sont préalablement réalisés, permettant d'ajuster au mieux le parcours de ces patientes. Les délais de prise en charge sont en moyenne de 10 à 12 jours et n'ont jamais excédé 21 jours.

La patiente rencontre dans la même journée et sur une unité de lieu, tous les spécialistes sénologiques nécessaires à sa prise en charge (radiologue, pathologiste, chirurgien, oncologue). Un maximum d'exams est réalisé dans la même journée, conduisant dans 80 % des cas à un diagnostic précis le jour même. Une multidisciplinarité immédiate est assurée (Image 1). Les soins nécessaires sont alors organisés immédiatement, les rendez-vous fixés. Un encadrement de soignants et de psychologues est réalisé le jour de cette consultation diagnostique multi-disciplinaire puis lors de la prise en charge ultérieure lorsque le diagnostic de cancer est posé.

Cette organisation a fait ses preuves en matière d'efficacité médicale, de satisfaction des femmes concernées et d'efficacité économique.

Cette organisation pilote, qui n'a de sens aujourd'hui que dans le cadre d'une grande structure multidisciplinaire, permet également l'intégration très précoce et le transfert à la clinique, de programmes de recherche, que ce soit en génétique, biologie, imagerie.

Des programmes sont en cours dans ce cadre, en imagerie spécialisée du sein : doppler-contraste (Image 2), imagerie

optique, développement de la biopsie optique par exemple. Ces programmes vont s'étendre rapidement vers les outils majeurs en développement, d'imagerie moléculaire et optique, d'intérêt à la fois diagnostique, prédictif, pronostique vraisemblablement, dans les dix années à venir.

Un profil génétique des tumeurs bénignes ou malignes peut être établi rapidement en aval du premier prélèvement réalisé (cytologique ou biopsique), permettant ainsi l'établissement d'une carte d'identité individuelle de la lésion, de valeur diagnostique, prédictive ou pronostique là encore (voir chapitres suivants).

Le dialogue chercheurs-cliniciens prend donc sa valeur majeure dans ces programmes intégrés, où les avancées de la recherche peuvent être transférées rapidement à la clinique et où les questions des cliniciens sont prises en compte de façon très réactives par les chercheurs.

Nouveautés sur la Prédisposition Génétique

Certaines agrégations familiales de cancer du sein et de l'ovaire s'expliquent par la transmission sur le mode autosomique dominant d'une mutation constitutionnelle délétère du gène BRCA1 ou du gène BRCA2. Ces deux gènes ont été identifiés en 1994 et 1995, respectivement, ce sont des gènes suppresseurs de tumeur codant des protéines impliquées dans le maintien de la stabilité chromosomique, appartenant à la catégorie des « caretakers ». Plus précisément, la protéine BRCA1 joue un rôle dans la réparation des cassures double brin par recombinaison homologue, le contrôle du cycle cellulaire et la régulation de la ségrégation des chromosomes. La protéine BRCA2 a un rôle restreint à la réparation des cassures double brin. La situation d'haploinsuffisance germinale

(présence d'une copie altérée et d'une copie normale dans toutes les cellules d'une personne) de l'un de ces gènes entraîne au niveau cellulaire un risque de transformation tumorale plus élevé de certains tissus épithéliaux du sein ou de l'ovaire. Ceci pourrait peut-être s'expliquer par une fonction cellulaire exercée par la protéine BRCA1 dans le métabolisme hormonal, celle d'inhibiteur de la signalisation des récepteurs aux oestrogènes ou dans une implication dans la régulation du métabolisme lipidique.

Dans le cadre du plan Cancer, des dotations ciblées pour le renforcement des activités d'oncogénétique ont été effectuées dès 2002, par la DHOS dans un premier temps, le relais étant maintenant pris par l'Institut National du Cancer (INCA).

La pratique des tests génétiques est encadrée par la Loi de Bioéthique et ses décrets de juin 2000. Ils précisent pour le prescripteur les obligations d'information sur la nature, les avantages, les inconvénients, la limite des tests moléculaires, la signification d'un résultat positif ou négatif. Le renforcement des consultations a eu pour objectif premier de fournir un maillage cohérent de consultations d'oncogénétiques à la population française. Cette action a été renforcée par la création par le Ministre Jean-François Mattéi, d'une nouvelle profession en France mais existant déjà dans les pays anglosaxons, celle de conseiller en génétique. Cette nouvelle profession peut-être comparée à celle des sages-femmes, au service des familles à haut risque génétique. L'activité des consultations d'oncogénétique repose sur un réseau de correspondants sénologues, oncologues, gynécologues, praticiens suspectant une possible hérédité sous-jacente à l'histoire personnelle et/ou familiale de leur patient. Ces réseaux fonctionnent bien en France aujourd'hui pour le dépistage des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire, il faut par contre les créer pour les cancers du colon.

Le renforcement des laboratoires a eu pour objectif premier de diminuer les délais d'identification de la mutation causale, unique pour chaque

famille dans la plupart des cas. Ces délais pouvaient être de 12 à 24 mois, parfois plus en raison de l'existence de files d'attente dans certains centres ayant démarré les consultations d'oncogénétique bien avant l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2. Le délai moyen aujourd'hui doit se situer autour de 6 mois. Les délais ont pu être raccourci significativement grâce à une amélioration de l'automatisation des techniques d'identification des mutations simples par pré-criblage ou par séquençage. Les mutations sont pour la plupart de type « perte de fonction », elles sont réparties à peu près sur toute la séquence codante des deux gènes. La séquence codante de BRCA1 est de 5592 nucléotides distribués sur 22 exons, celle de BRCA2 est de 10254 nucléotides distribués sur 26 exons. D'autres avancées technologiques sont attendues, pour l'identification des réarrangements complexes. La mise en évidence des anomalies touchant le transcrite (ARN) reste aujourd'hui difficile et artisanale. Une technique prometteuse existe pourtant, celle de la transformation d'une lignée cellulaire diploïde en deux lignées cellulaires haploïdes pour le chromosome d'intérêt, l'une portant le chromosome paternel, l'autre le chromosome maternel. La commercialisation de cette technique aux USA est arrêtée aujourd'hui, sans que l'on sache si c'est temporaire ou définitif. Le génotype tumoral, mesuré par profil d'expression sur microarray (ARN) ou hybridation génomique comparative (ADN), pourra peut-être demain constituer un élément de pré-criblage de l'événement germinale. Une limite majeure aujourd'hui au diagnostic moléculaire est l'identification fréquente de mutations faux-sens dont la signification en terme de perte de fonction et donc d'augmentation de risque de développer un cancer, n'est pas claire. Les généticiens moléculaires utilisent un faisceau d'arguments biologiques et génétiques pour tenter d'avancer dans l'interprétation de ces variants dits « de signification inconnue ». Dans le cadre du Plan Cancer, la création en 2006 de deux bases de données nationales de mutations dont l'une sera



Image 1 : prise en charge multidisciplinaire à visée diagnostique.



Image 2 : doppler-contraste d'une image mammaire suspecte.

consacrée aux gènes BRCA1 et BRCA2, devrait accélérer le partage des connaissances.

Le partage et l'échange d'informations se fait aussi à travers le Groupe Génétique et Cancer (GGC) de la FNCLCC

(<http://www.fnclcc.fr/>), un groupe national de professionnels de l'oncologie créé en 1992 ayant pour objectif principal, l'amélioration constante des pratiques et des connaissances. Des sous-groupes de laboratoires ont été créés pour les cancers du sein et du colon ainsi que des réseaux nationaux d'oncogénétique portant sur les prédispositions rares au cancer.

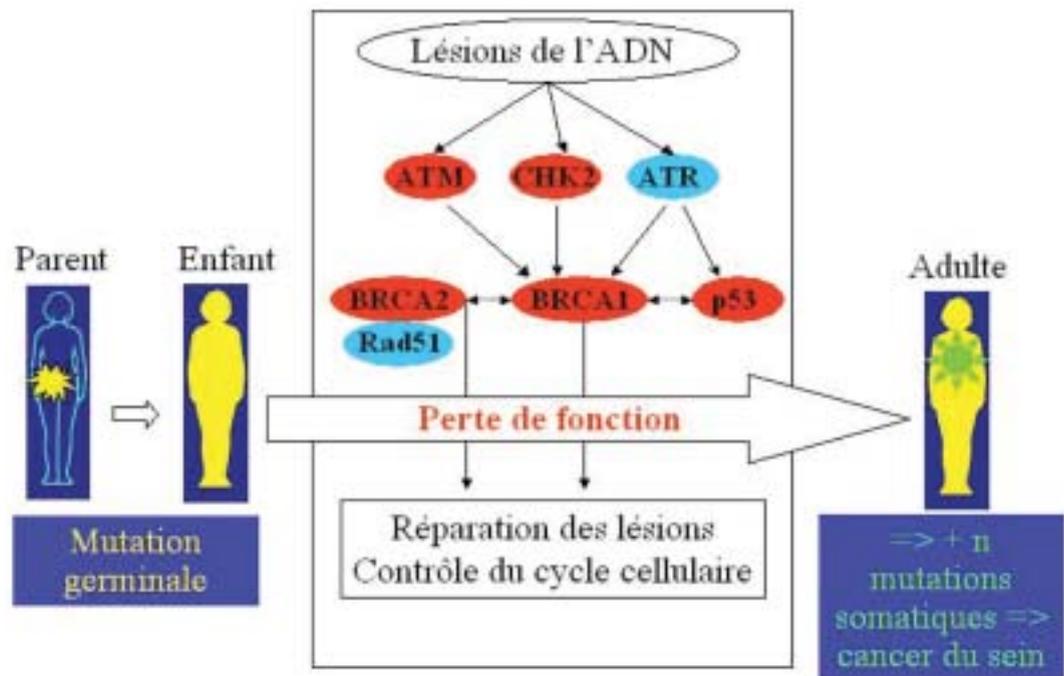
Les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) ont :

- 40 à 85 % de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans alors que ce risque est de 10 % environ dans la population générale ;
- 10 à 63 % de risque (20 à 60 % pour BRCA1 et 6 à 27 % pour BRCA2) de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans alors que ce risque est de 1 % environ dans la population générale.

Ces risques conditionnent la prise en charge des patientes. Celle-ci est basée sur une surveillance renforcée des seins par des examens cliniques réguliers et une mammographie-échographie annuelle. L'efficacité de l'IRM est maintenant prouvée, elle est pratiquée également annuellement.

La chirurgie prophylactique des seins est la seule prévention primaire aujourd'hui, mais elle reste un geste lourd et irréversible, peu pratiquée en France. L'ovariectomie prophylactique, en l'absence de méthodes de dépistage fiables du cancer de l'ovaire, réduit non seulement le risque de cancer coelomique mais aussi le risque de cancer du sein, et ce d'autant plus qu'elle est pratiquée jeune. Cependant, la privation oestrogénique qui en découle est lourde de conséquences, en terme de qualité de vie et de risque d'ostéoporose.

Une chimioprévention par le tamoxifène dont l'efficacité est controversée pour les femmes ayant une mutation d'un gène BRCA est envisageable. Elle n'est pas utilisée en France dans un cadre préventif.



D'autres molécules sont à l'étude comme le raloxifène ou l'anastrozole mais aucun essai n'est encore en cours en France.

Quelles sont les perspectives ? Parmi les formes familiales de cancers du sein conduisant à une étude moléculaire des gènes BRCA1 et BRCA2, 15 à 20 % environ conduisent à l'identification d'une mutation. Nous l'avons vu plus haut, ces mutations confèrent aux porteurs un risque élevé de développer un cancer au cours de la vie. Dans cette catégorie de gènes dits « à haut risque », il existe un 3^e gène, p53, dont les mutations confèrent un risque élevé de développer un cancer du sein particulièrement chez la femme jeune, ainsi qu'un risque de développer des sarcomes pendant l'enfance. La susceptibilité génétique au cancer du sein implique enfin, des gènes dits « à risque modéré », comme les gènes CHK2 et ATM, dont les mutations confèrent un risque relatif de 2 à 4 fois de développer un cancer du sein. D'autres gènes inconnus à ce jour sont certainement en cause, ainsi que des facteurs environnementaux partagés par les femmes d'une même famille. Des études d'épidémiologie génétique sont en cours pour tenter d'identifier ces nouveaux gènes. Cependant, il est important de préciser que l'on est loin encore de l'utilisation de ces gènes dits « à risque modéré » pour le calcul d'un risque individuel et un conseil génétique.

De la génomique à la clinique : la France rejoint l'Europe

Au cours des 20 dernières années, il y a eu peu de progrès dans le domaine de la stratégie de décision thérapeutique pour les patientes atteintes de cancer du sein, en particulier celles sans atteinte ganglionnaire. Actuellement, les oncologues décident de la chimiothérapie en fonction des critères cliniques et biologiques classiques (âge, grade de malignité, stade de la tumeur et expression des récepteurs hormonaux). Ces critères sont utilisés sur la base de recommandations tels que les documents de consensus de St Gallen et du NIH, au mieux intégrés dans des outils de détermination du pronostic comme le Nottingham Prognostic Index ou Adjuvant Online. On ne sait actuellement lequel de ces outils cliniques est le plus efficace, et ces outils sont parfois combinés à d'autres types de marqueurs moléculaires comme par exemple le taux d'expression des récepteurs hormonaux, l'expression d'HER2 ou l'invasion vasculaire, sans véritable validation consensuelle de leur impact sur la prise en charge des patientes. L'absence de consensus national ou européen sur le meilleur outil clinique de détermination du pronostic et de choix du traitement explique la variabilité des stratégies de choix thérapeutique. Les outils de pronostic individuels ne sont pas standar-

disés, et permettent difficilement de déterminer des stratégies applicables en pratique clinique. Certains nouveaux marqueurs moléculaires sont progressivement intégrés, mais au coup par coup et leur niveau de pertinence clinique n'a pas été établi. Cela est d'autant plus compliqué que l'impact, sur le plan clinique, de la plupart des marqueurs moléculaires ne suit pas une courbe linéaire.

L'accumulation des connaissances sur la biologie du cancer du sein associé à l'augmentation des possibilités thérapeutiques ont permis des progrès certains dans le traitement du cancer du sein. Cependant, ces progrès ne se traduisent que lentement en réel bénéfice clinique pour l'ensemble des patientes. La difficulté est de déterminer le traitement le plus adapté aux caractéristiques moléculaires de chaque patiente. Nous ne savons actuellement pas déterminer avec précision quelles patientes devraient recevoir un traitement agressif et lesquelles peuvent éviter ce type de traitement.

Afin de mieux comprendre la biologie du cancer du sein, et de trouver de nouveaux marqueurs moléculaires potentiellement pertinents, les chercheurs du Netherlands Cancer Institute ont analysé les profils génomiques d'expression moléculaire de tumeurs prélevées chez des patientes atteintes de cancer N-.

Ils ont ainsi déterminé une signature moléculaire associée à un « mauvais » pronostic clinique et une autre associée à un « bon ». Pronostic clinique Cette signa-

prostate cancer innovations

by Cora N. Sternberg, MD, FACP

chairman, division of medical oncology San Camillo and Forlanini hospitals

Introduction

Prostate cancer is a leading cause of morbidity and death among men in Europe and in the United States. Men with localized prostate cancer have a range of treatment options which include prostatectomy, irradiation and in some cases watchful waiting. In contrast, for metastatic disease, hormonal androgen deprivation therapy has been the mainstay of treatment for many years. Androgen ablation can rapidly lessen bone pain, lead to regressions in soft-tissue metastasis, and reduce serum prostate-specific antigen (PSA) levels. Despite such measures, metastatic tumors progress at a median of 18 to 24 months and the average survival time after which androgen blockade inevitably fails is approximately 18 months. For patients who have become refractory to hormonal therapy, new therapeutic strategies are urgently needed. Understanding the molecular mechanisms driving disease development and progression is fundamental to this process.

Molecular Biology of Prostate Cancer

Increasing knowledge concerning the underlying molecular biology responsible for prostate cancer and hormonal resistance has provided information as to how prostate cancers arise and progress and to identifying novel therapeutic targets. Prof. Carlos Cordon-Cardo from MSKCC will discuss molecular pathology in prostate cancer.

Most currently available hormonal therapies, interfering with the androgen receptor (AR) are consi-

dered palliative, since hormone unresponsiveness eventually develops. The AR plays a critical role in the development of hormone refractory prostate cancer (HRPC). The AR gene is the only gene that is consistently up-regulated during tumor progression in different HRPC experimental models.

The mechanisms of development of androgen resistance are divided into 2 pathways - those that involve the AR and those that bypass the receptor. Pathways involving AR-mediated survival of prostate cancer cells include amplification or mutations of the receptor, deregulation of growth factors or cytokines, and alteration of coactivators.

HRPC cells may also survive due to pathways that completely bypass the AR. One pathway is related to neuroendocrine differentiation of prostate-cancer cells. Neuroendocrine cells are present in prostate stem cells and increase in HRPC; they secrete peptides which can literally increase the growth of surrounding cancer cells.

Prof. Pier Paolo Pandolfi of MSKCC will discuss proliferation pathways in prostate cancer. One of the most critical pathways that bypasses the AR involves deregulation of apoptotic genes. The tumor suppressor gene *PTEN* (phosphatase and tensin homologue) and the antiapoptotic gene *Bcl-2* play important roles in HRPC. In the normal prostate, *PTEN* allows cells to undergo apoptosis, whereas in cancer cells and in HRPC, the loss of *PTEN* increases Akt activity and blocks apoptosis. The *PTEN* repressor can specifically inhibit transcription of the tumor suppressor gene *ARF* through direct binding. One of the primary targets of Akt, when it is blocking apoptosis, is *Bcl-2*. Activated Akt frees *Bcl-2*, allowing it to increase cell survival. Overexpression of *Bcl-2* has been implicated in the progression to HRPC. Tumor development appears to be dependent upon inactivation of 2 major tumor-suppressor networks, *p16(Ink4a)-cycD/cdk4-pRB-E2F* and *p19(Arf)-mdm2-p53*, that regulate cellular proliferation and the tumor surveillance response. Most recently, in the laboratory of Prof. Pandolfi at MSKCC, the transcriptional repressor *Pokemon* (encoded by the *Zbtb7* gene), a critical factor in oncogenesis was identified and published in "Nature".

Despite these advances in research on prostate cancer, the mecha-

nisms by which a prostate cancer cell survives after androgen-ablation therapy are still not entirely understood. In the ECCO 13 prostate cancer symposium, the molecular biology of prostate cancer will be discussed, with implications for future therapeutic possibilities.

Localized Prostate Cancer

Patients are more frequently diagnosed at an earlier stage due to increased public awareness and PSA testing. Due to this stage migration, 80 % in the USA have no metastases at presentation. For patients with localized disease, most receive local treatment with curative radiation therapy or surgery. However, watchful waiting (expectant therapy), radical prostatectomy, external beam radiation with or without hormone therapy, and brachytherapy (seed implantation) are all utilized. There are no published reports of randomized studies in which these different treatments have been compared. Considerable advances that have been made in the technology of radiotherapy. High dose radiation volume can be shaped much more precisely around the prostate and surrounding structures using conformal radiotherapy methods (CFRT) or intensity modulated techniques (IMRT) and different fractionation schedules. An entire symposium will be dedicated to the local treatment of prostate cancer including advantages and disadvantages of open versus laparoscopic prostatectomy, angiogenesis and its impact on radiotherapy, image guided radiotherapy and the place of brachytherapy. Several randomized trials have shown that hormonal therapy as an adjuvant to radiation therapy appears to have a synergistic positive effect. However, this combination hasn't been definitively proven superior to surgery or surgery in combination with either early or late radiotherapy or/and hormonal therapy. There are few reports on radical prostatectomy in clinical T3 prostate cancer patients. EAU guidelines recommend radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer for selected patients with unilateral and limited T3, a PSA < 20 ng/ml, a Gleason score < 8 and a life expectancy of at least 10 years. Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy has been shown in numerous rando-

mized trials to reduce the positive margin rate, but to have no influence on the PSA failure rate or on overall survival.

Nonetheless, many fail local therapy and early identification of patients at high-risk for recurrence after prostatectomy and radiation therapy has become increasingly relevant. Updated results on the place of adjuvant radiation therapy in patients with pT3 tumors at radical prostatectomy will be presented by Prof. Michele Bolla for the Genitourinary and Radiotherapy groups of the EORTC.

Prof. Fritz H. Schröder will discuss what to do in patients with a rising PSA during follow-up, which varies according to the stage of prostate cancer. The rate of rise has been shown to be indicative of clinical progression at various rates and at various times in the different clinical situations. Therapeutic options vary markedly as to whether a rise of PSA occurs in locally confined prostate cancer managed by potentially curative options such as radical prostatectomy or watchful waiting and, as a sign of progression under endocrine treatment of advanced disease.

Rising PSA of 0.1 or 0.2 from previously non-measurable levels is defined as PSA progression after radical prostatectomy. The natural history of a PSA rise after radical prostatectomy is well understood. On average it takes as long as 8 years to the occurrence of metastatic disease and 3 years to death of prostate cancer, which will only occur in a fraction of men. Unfortunately randomized studies establishing either radiotherapy or endocrine treatment in this setting are unavailable. PSA doubling time, Gleason score and time to PSA recurrence are significant prognostic factors.

The extremely long natural history from a PSA rise to metastatic disease and potential death as well as the low rate of events in untreated men should encourage delayed treatment. However, the issue of early versus delayed treatment is unresolved. Men with a rising PSA are very often treated with radiation or hormonal therapy. Occasional impressive responses to radiotherapy have been observed. However, patients with a Gleason score of 7 or higher, PSA recurrence earlier than 2 years after radical prostatectomy or a short postoperative PSA doubling time may, however, be candidates for early endocrine management.



Metastatic Prostate Cancer

Prof. Jean Pierre Droz describes mechanisms of hormone sensitivity and normal biology of the androgen receptor. Hormonal treatment of prostate cancer is composed of a wide variety of techniques with different mechanisms of action. Sexual changes, osteoporosis and cognitive changes are long term consequences of this therapy. Meta-analyses have failed to demonstrate significant survival advantages with the use of complete androgen blockade (usually an LHRH agonist and an anti-androgen). Intermittent hormonal deprivation to decrease the side effects of hormone suppression and particularly the long-term effects is under investigation.

Prof. Cora N. Sternberg discusses how to treat men with HRPC. Most patients eventually develop hormone resistance and require other forms of treatment. The median time to hormonal resistance in patients with metastatic disease is 24 months. Discontinuing the anti-androgen, while castration is maintained, may lead to a benefit in up to 30 % of patients. Other secondary hormonal manipulations may also be effective in patients who develop androgen resistance.

In patients who develop HRPC, 2 large randomized phase III trials

have demonstrated a 20-24 % decrease in mortality with docetaxel-based therapy. Large scale clinical trials are seeking to build upon these results by adding anti-sense anti-apoptotic oligonucleotides such as anti-BCL-2 therapy (Oblimersen Sodium, Genasense), anti-angiogenic agents such as monoclonal antibody therapy against the vascular endothelial growth factor (VEGF) (Bevacizumab, Avastin), anti-endothelin receptor antagonists (Atrasentan), Vitamin D analogues (Calcitriol) and tyrosine kinase inhibitors. Other strategies which have shown promise include immunotherapy with dendritic cell vaccines (Provenge). Prof. Celeste Higano will present new data on APC8015 in the plenary session.

Newer generation bisphosphonates may be able to relieve pain caused by bone metastases, prevent treatment-related loss of bone mineral density, and possibly slow the growth of metastases. The use of bisphosphonates is based on evidence that in prostate cancer, the metastatic process is associated with increased bone resorption.

Second line chemotherapeutic strategies include phase III trials of new agents such as oral [bis-(acetato)-amine dichloro-(cyclohexylamine)

platinum IV (Satraplatin) and Epothilone-B analogue (Ixapilone).

There is an urgent need to find surrogate endpoints for prostate cancer in order to facilitate future

studies. In addition, strategic and rational therapeutic approaches require an increasing understanding of molecular mechanisms driving disease development and progression. ■

Reference list

1. Nelson GW, De Marzo AM, Isaacs WB. Mechanisms of Disease: Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 349(4):366-81.
2. Chen C, Welsbie D, Tran C, Baek S, Chen R, Vessella R et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10(1):33-9.
3. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1488-90.
4. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1(1):34-45.
5. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl. Cancer Inst.* 2001; 93(22):1687-97.
6. Trotman LC, Pandolfi PP. PTEN and p53: who will get the upper hand? *Cancer Cell* 2003; 3(2):97-9.
7. Trotman LC, Niki M, Dotan ZA, KOutcher JA, Di Cristofano A, Xiao A et al. Pten dose dictates cancer progression in the prostate. *PLoS Biol.* 2003; 1(3):E59.
8. Gleave ME, Zellweger T, Chi K, Miyake H, Kiyama S, July L et al. Targeting anti-apoptotic genes upregulated by androgen withdrawal using antisense oligonucleotides to enhance androgen- and chemo-sensitivity in prostate cancer. *Invest New Drugs* 2002; 20(2):145-58.
9. Aslanian A, Iaquina PJ, Verona R, Lees JA. Repression of the Arf tumor suppressor by E2F3 is required for normal cell cycle kinetics. *Genes Dev.* 2004; 18(12):1413-22.
10. Maeda T, Hobbs RM, Merghoub T, Guemah I, Zelent A, Cordon-Cardo C et al. Role of the proto-oncogene Pkemon in cellular transformation and ARF repression. *Nature* 2005; 433(7023):278-85.
11. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2000; 55(3):241-9.
12. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(1):3-19.
13. Sternberg CN. Hormonal Therapy and Radiation Therapy in the Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer. *Mol Urol.* 1999; 3(3):227-30.
14. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9327):103-6.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.

cancer bronchique non à petites cellules : actualités

par le Dr Benjamin Besse, IGR - Villejuif
et par le Dr Thierry Le Chevalier, DRI à l'Institut National du Cancer



Dr Thierry Le Chevalier

des progrès ont enfin été enregistrés récemment.

1. Stades opérables

Environ un tiers des patients atteints de cancer pulmonaire présentent une forme opérable. La chirurgie est le traitement curatif de référence qui permet de guérir plus d'un patient opéré sur deux. Afin d'améliorer le taux de guérison, il nous faut mieux sélectionner les patients opérables grâce à deux principaux moyens: le dépistage qui permet de diagnostiquer les tumeurs à un stade plus précoce et l'imagerie fonctionnelle pour éliminer les tumeurs localement avancées ou métastatiques non détectées radiologiquement. Le succès vient aussi de l'intégration de la chirurgie dans une prise en charge multidisciplinaire avec notamment l'utilisation de traitements adjuvants.

Dépistage

La radiographie de thorax standard, avec ou sans examen cytologique des crachats, n'est pas validée comme outils de dépistage du cancer bronchique, même sur une population à risque limitée aux fumeurs. Le scanner thoracique spiralé à faible dose semble permettre de diagnostiquer les cancers bronchiques à un stade plus précoce donc d'amener plus de patients à la chirurgie. Un bénéfice en survie de la population dépistée par scanner, critère décisif de validation d'une technique de dépistage, n'est en revanche pas encore démontré. Il faudra attendre au moins 5 ans pour que les données des grands essais prospectifs randomisés arrivent à maturité, en particulier l'essai américain National Lung Screening Trial (NLST) qui a inclus 50000 patients fumeurs, actifs ou sevrés. Dans cette étude, dont l'objectif principal est la baisse de mortalité du bras expérimental, le bras contrôle

est dépisté par radiographie de thorax. L'évaluation devra bien sûr tenir compte du rapport coût-efficacité et de la morbidité des mesures de diagnostic, invasives (biopsie) ou non (imagerie fonctionnelle) étant donné le nombre élevé de faux positifs.

Bilan d'extension

La tomographie par émission de positrons au 18-fluorodeoxyglucose (TEP FDG) permet de déceler des foyers métaboliquement actifs sans traduction iconographique ou à l'inverse, d'innocenter certaines images radiographiques suspectes. Les sensibilité et la spécificité moyennes de la TEP FDG pour la définition du stade TNM sont de 79 % et 91 %, donc supérieures à celles du scanner (60 % et 77 %). La TEP FDG modifie, jusque dans 62 % des cas, l'attitude thérapeutique préconisée après un bilan d'extension initiale classique des tumeurs opérables. Elle trouve ses limites dans la définition des ganglions médiastinaux infracentimétriques et la détection des tumeurs peu proliférantes ou

non invasives. Si elle entraîne l'économie d'interventions chirurgicales inutiles, son impact sur la survie globale n'est pas encore déterminé. Enfin, d'autres traceurs comme la fluorothymidine marquée sont à l'étude.

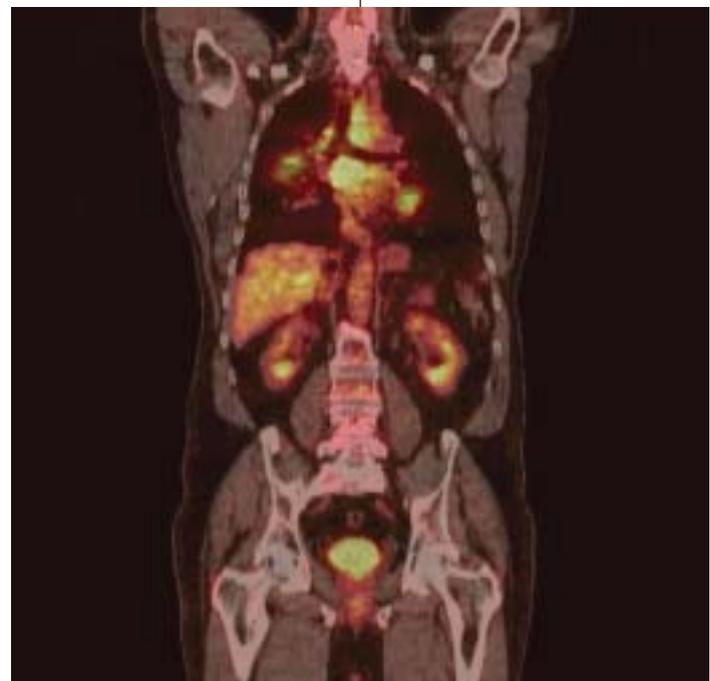
Traitements péri-opératoires

Parmi les patients opérés, 10 à 15 % présenteront une récurrence locale. Une intensification du traitement locorégional par radiothérapie post-opératoire systématique n'a pas fait la preuve de son bénéfice à ce jour. Parallèlement, en fonction de leur stade lors de la chirurgie, 15 à 60 % des patients opérés développeront des métastases à distance, témoins d'une possible maladie micro-métastatique d'emblée. C'est un des arguments plaçant en faveur d'un traitement systémique précoce. Cette hypothèse a été validée pour la première fois par l'étude randomisée internationale IALT, incluant 1867 patients opérés pour tumeur bronchique, stade IA à IIIA. La survie à 5 ans du groupe expé-



Dr Benjamin Besse

En France, le cancer bronchique, toutes formes confondues, représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) compte pour 85 % des cancers bronchiques diagnostiqués. Longtemps asymptomatique et sans outils validés de dépistage de masse, ce cancer est souvent découvert à un stade tardif, non curable. Le profil épidémiologique de ce cancer est très péjoratif, seuls 11,5 % des patients étant vivants à 5 ans. Après une décennie sans avancée thérapeutique significative,



Bilan d'extension par TEP-FDG fusionné à un TDM

Tableau 1. Etudes de phase III évaluant le bénéfice à 5 ans de la chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC opérés

Etude	n	SG HR (IC 95 %)	p	bénéfice
IALT	1867	0,86 (0,76 – 0,98)	0,03	4 %
ALPI	1076	0,94 (0,79 – 1,12)	0,6	3 %
NCI-C	482	0,69 (0,52 – 0,91)	0,04	15 %
CALGB	344	0,62 (0,41 – 0,95)	0,028	12 %
UFT	2003	0,77 (0,63 – 0,94)	0,001	5 %
ANITA	840	0,79 (0,66 – 0,95)	0,013	9 %

HR: hazard ratio

rimental, traité par 3 à 4 cycles de chimiothérapie (soit environ 3 mois de traitement) comportant un sel de platine, était supérieure de 4,1 % au groupe contrôle (chirurgie seule). Ce bénéfice significatif d'allure modeste est à rapporter au nombre annuel de patients opérés de cancer du poumon à travers le monde, le nombre de vies sauvées étant alors de l'ordre de 7000. D'autres études ont confirmé l'intérêt d'un traitement médical adjuvant, laissant espérer atteindre rapidement un taux de 10 à 15 % de guérisons supplémentaires, grâce à la plus grande efficacité des anti-néoplasiques de 3^e génération (vinorelbine, gemcitabine, taxanes) associés aux sels de platine (tableau 1). Alors que la chimiothérapie adjuvante devient un standard, il reste à déterminer les sous groupes de patients qui bénéficient réellement de ce traitement. Les patients en bon état général, sans complications chirurgicales ou comorbidités associées sont les meilleurs candidats. Les données actuelles suggèrent de débiter le traitement dans les 2 mois post opératoires et il faut noter l'absence de données fiables concernant les patients de plus de 75 ans. Il n'y pas de facteurs pronostiques moléculaires, biologiques ou anatomopathologiques actuellement validés. Enfin, si certains essais ont porté spécifiquement sur les stades IB, un débat persiste sur l'intérêt d'un traitement pour les stades IA (T1 N0) pour lesquels il n'y a pas d'indication à ce jour de traitement adjuvant.

La chimiothérapie néo-adjuvante peut reprendre les arguments de l'adjuvant, en les tournant à son avantage. Elle semble être mieux tolérée car non assujettie à la morbidité chirurgicale; les régressions tumorales induites peuvent faciliter le geste chirurgical et rendre opérables certaines tumeurs initialement

localement avancées. Il faut ajouter des arguments anatomiques (l'intégrité de la vascularisation assure une diffusion optimum de la chimiothérapie) et anatomo-pathologiques, avec l'évaluation de la réponse tumorale histologique à la chimiothérapie. Deux études de phase III de faible puissance (30 patients par bras) ont démontré l'intérêt potentiel d'un traitement pré-opératoire, non confirmé par un vaste essai randomisé français. Plusieurs essais étaient en cours pour déterminer la place de la chimiothérapie pré-opératoire, mais beaucoup ont dû s'interrompre prématurément après la diffusion des résultats sur l'efficacité des traitements adjuvants, rendant caduque le bras contrôle de ces essais (chirurgie seule). Ainsi, l'étude du SWOG 9900 rapportée par Pisters cette année à l'ASCO, devait évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie préopératoire pour des cancers bronchiques stade IB, II et IIIA chez 600 patients. Au total, seuls 354 patients ont été inclus. Trois cycles d'une association carboplatine et paclitaxel pré-opératoires étaient comparés à la chirurgie seule. Le taux de réponse global à la chimiothérapie a été de 41 %. On dénote 3 décès toxiques (2 %). La survie médiane est en faveur du groupe traité par chimiothérapie (47 mois) par rapport au groupe contrôle (40 mois) bien que les résultats ne soient pas significatifs. Les études doivent maintenant permettre de positionner les chimiothérapies d'induction par rapport à la chimiothérapie adjuvante.

2. Stades avancés

Les formes avancées du cancer du poumon sont les plus fréquentes lors du diagnostic et rarement curables, l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie étant limitée.

Le traitement standard des formes loco-régionales inopérables (stades III) repose sur la radiothérapie, associée à la chimiothérapie. En cas de réponse, une chirurgie complémentaire n'est actuellement pas indiquée, même si certaines études suggèrent un bénéfice pour des patients sélectionnés (bon état général, pas de pneumonectomie envisagée).

L'efficacité des doublets de chimiothérapie comportant un sel de platine et un agent cytotoxique de 3^e génération plafonnait jusqu'à maintenant, avec une survie globale d'environ 10 mois quelque soit le régime de chimiothérapie utilisé. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de la transformation et du développement des cellules tumorales, et des cibles moléculaires ont été identifiées dans les cellules cancéreuses (lire la revue du Dr Maurice Pérol, Officiel Santé 2005, N° 28). Ceci a permis de développer de nouvelles classes thérapeutiques, dont les résultats en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie apportent de nouvelles pers-

pectives. Les développements cliniques les plus notables concernent les modulateurs de la famille HER et de l'angiogénèse, certaines molécules étant en attente d'enregistrement.

EGF-R

La famille HER, récepteurs à l'EGF (Epidermal Growth Factor), a fait très tôt l'objet d'investigations comme facteur pronostique et cible thérapeutique, l'activation de la voie HER aboutissant à une cascade de signaux au sein de la cellule tumorale qui favorisent son développement. Le développement d'anticorps spécifiques ou de molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase (TKI) concerne surtout les 2 premiers membres de cette famille: HER 1 (EGF-R) et HER 2 (Her2/neu). HER 1 (EGF-R) étant fréquemment surexprimé dans les CBNPC (45 à 90 % des cas), les TKI de ce récepteur, en particulier les quinazolines (gefitinib et erlotinib) ont porté beaucoup d'espoirs. Plusieurs essais de phase II ont mis en évidence en monothérapie une activité modeste de ces produits (8 à 20 % de réponse objective) mais fait rare, chez des patients lourdement prétraités. Une étude de phase III a montré chez 731 patients atteints de CBNPC avancés et ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie que la prise d'erlotinib entraînait un gain de survie significatif de 2 mois par rapport au groupe contrôle (placebo), ce qui va permettre son enregistrement en Amérique comme en Europe dans les tous prochains mois (Figure 1). Les axes de développement des TKI-HER1 sont doubles: d'une part la sélection des patients par

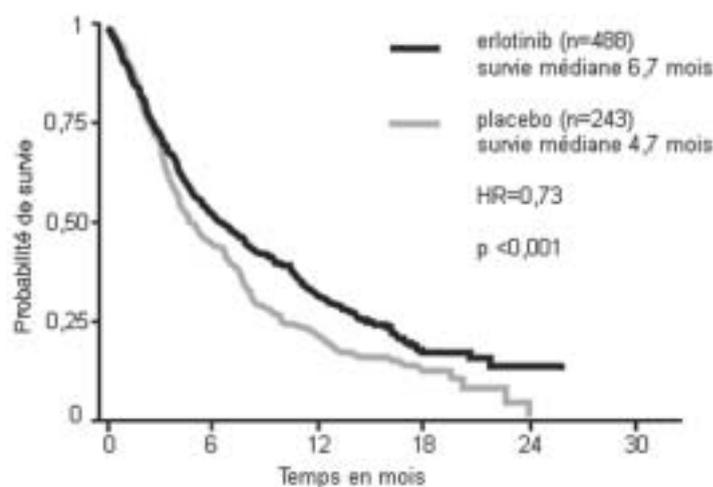
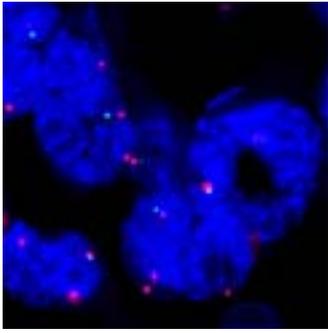


Figure 1. Courbes de survie globale de patients porteurs de CBNPC avancés ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie, traités par erlotinib ou placebo.



Analyse de l'expression D'EGFR par FISH

la recherche de facteurs prédictifs de réponse aux TKI-EGFR, qu'ils soient moléculaires (mutation de l'EGF-R), phénotypiques (expression de pAkt) ou cliniques (femmes, aéncarcinomes, asiatiques, sans antécédent tabagique); d'autre part, le développement de molécules à large spectre, pan-HER, qu'il s'agisse d'anticorps humanisé (ABX-EGF) ou d'une quinazoline (CI 1033) permettant le blocage irréversible de l'activité tyrosine kinase de l'ensemble des récepteurs EGF.

Angiogénèse

La formation de néovaisseaux est indispensable au développement d'une tumeur en assurant sa survie, sa croissance, et la promotion de son potentiel invasif. Les cellules endothéliales prolifèrent notamment grâce au facteur de croissance VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor), et aux récepteurs du VEGF, porteurs d'une activité tyrosine kinase et surexprimés dans près de 50 % des CBNPC. Ici aussi les stratégies thérapeutiques sont doubles (anticorps et TKI) et c'est le bevacizumab, un anticorps recombinant humain monoclonal anti-VEGF, donc dirigé contre le ligand, qui a le premier validé la cible VEGF/VEGFR dans les formes avancées de CBNPC. L'adjonction de bevacizumab à une chimiothérapie en 1^{ère} ligne thérapeutique (association paclitaxel-carboplatine) a entraîné un net bénéfice en terme de survie globale (12,5 mois contre 10,2 mois, $p=0,0075$) par rapport au groupe traité par chimiothérapie seule dans une étude randomisée de phase III présentée cette année à l'ASCO. Il s'agissait d'une population sélectionnée de 878 patients porteurs de CBNPC non épidermoïdes, en bon état général et sans métastases céré-

brales. Les patients porteurs de carcinomes épidermoïdes ont été exclus car ce type histologique était un facteur de risque d'hémoptysie en analyse multivariée dans un précédent essai de phase II. Dans cette étude de phase III, il y a eu 4,1 % d'hémorragies dans le bras bevacizumab contre 1 % dans le bras contrôle. En terme de morts toxiques, on en dénombre 2 dans le bras contrôle et 9 dans le bras bevacizumab dont 5 par hémoptysie. Il n'y pas eu d'analyse de sous-groupe permettant de définir des critères potentiels de réponse au bevacizumab. Le triplet carboplatine/paclitaxel/bevacizumab est le nouveau standard du groupe coopératif nord américain ECOG. Le bevacizumab semble apporter un bénéfice dans de nombreux types tumoraux lorsqu'il est couplé à une chimiothérapie de référence, par exemple dans le cancer du colon, du sein ou utilisé seul dans le cancer du rein. Un problème de coût surgira rapidement, compte tenu d'une indication quasi ubiquitaire en oncologie et d'une prescription jusqu'à progression de la maladie. D'autres molécules, les TKI VEGF-R comme le SU-11248, le ZD 6474, l'AZD2171, le BAY-439006 ou le PTK/ZK, sont également prometteurs et en cours d'évaluation.

Conclusions

La prise en charge multidisciplinaire des CBNPC rejoint celles d'autres cancers fréquents (cancers du sein ou du colon) avec la validation des traitements médicaux adjuvants dans les stades opérés et l'utilisation de plusieurs lignes thérapeutiques permettant pour les stades avancés une amélioration de la durée et de la qualité de vie. A ce jour, l'apport concret des thérapeutiques biologiques ciblées en cancérologie bronchique est clairement démontré pour deux classes thérapeutiques : les inhibiteurs oraux d'EGFR et les antiangiogéniques. La multiplicité des nouvelles molécules ciblées en essais cliniques, la nécessité d'innover dans leur modalités de développement clinique et le coût important que ces thérapeutiques biologiques ciblées vont induire sont autant de défis pour la communauté médicale. ■

Bibliographie

- Hill C, Doyon F: [Frequency of cancer in France]. Bull Cancer 90: 207-213, 2003
- Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M: Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 140: 740-753, 2004
- Gambhir SS, Czernin J, Swisher J, et al: A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 42: 1S-93S, 2001
- FNCLCC: SOR (Standards, Options et Recommandations), utilisation de la TEP au 18-FDG en cancérologie. 2003,
- Buck AK, Schirmelster H, Hetzel M, et al: 3-Deoxy-3-[18F]Fluorothymidine-Positron Emission Tomography for Noninvasive Assessment of Proliferation in Pulmonary Nodules. Cancer Res 62: 3331-3334, 2002
- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet 352: 257-263, 1998
- International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group., Arriagada R, Bergman B, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 350: 351-360, 2004
- Pisters KM, Le Chevalier T: Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 3270-3278, 2005
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 352: 2589-2597, 2005
- Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al: Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 22: 7019, 2004
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 20: 247-253, 2002
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A Randomized Trial Comparing Preoperative Chemotherapy Plus Surgery with Surgery Alone in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 330: 153-158, 1994
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86: 673-680, 1994
- Pisters K, Vallieres E, Bunn P, et al: S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 23: LBA7012, 2005
- Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al: Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 23: 7014, 2005
- van Meerbeeck JP, Kramer G, van Schil PE, et al: A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 23: LBA7015, 2005
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346: 92-98, 2002
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 21: 2237-2246, 2003
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al: Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association 290: 2149-2158, 2003
- Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al: Determinants of Tumor Response and Survival With Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 22: 3238-3247, 2004
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 353: 123-132, 2005
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al: Erlotinib in Lung Cancer -- Molecular and Clinical Predictors of Outcome. N Engl J Med 353: 133-144, 2005
- Sandler A, Gray R, Brahmer J, et al: Randomized phase III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 4, 2005
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al: Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 22: 2184-2191, 2004
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOLX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 23:2, 2005
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al: A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. N Engl J Med 349: 427-434, 2003
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. J Natl Cancer Inst 95: 1453-1461, 2003
- Hamada C, Ohta M, Wada H, et al: Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 22: 7002, 2004
- Douillard JY, Rosell R, Delena M, et al: ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 23: 7013, 2005



colorectal cancer : important progress has been made

by Prof. Eric Van Cutsem, digestive oncology unit
University Hospital Gasthuisberg - Leuven

Colorectal cancer (CRC) is a very common cancer in economically developed countries, particularly in Europe, North America and Australia, and is one of the leading causes of cancer-related deaths in the Western world. Colorectal cancer is the fourth most common cause of cancer in men and the third in women world-wide. Every year, colorectal cancer is responsible for an estimated 400 000 deaths worldwide. In Europe more than 370 000 patients develop colorectal cancer every year and more than 200 000 patients die of colorectal cancer every year. Around 25 % of patients present with overt metastases and overall 40 – 50 % of newly diagnosed patients will die of their disease. An important challenge is to decrease the incidence of colorectal cancer and to improve the prognosis of patients who are diagnosed with colorectal cancer through earlier diagnosis and through the further development of better treatment options. Research is focussed towards many aspects and progress has clearly been made in the diagnosis and the management of colorectal cancer. In this manuscript a few of the important areas of progress are highlighted.

Prevention and screening of colon cancer

Colorectal cancer is a preventable disease. Since most colon cancers arise from pre-existing adenomas, the 'colon cancer model' or adenoma-carcinoma model provides great opportunities for the development of adequate screening and prevention strategies.

The genetics of colon cancer are rapidly being unravelled. This knowledge will certainly help to further determine optimal screening and prevention strategies. A screening programme can focus on an average risk population or on a population with an increased risk. In the average risk population, faecal occult blood testing (FOBT) is the most widely studied screening method: several large population studies have shown that colon cancer can be diagnosed earlier in a population that did a yearly or a biannual FOBT and that the colon cancer related mortality decreased with $\pm 15\%$ in the screened population. Several European countries have actually implemented or are investigating or implementing therefore a screening programme in man and woman over 50 year with regular. The most frequently used FOBT is the Hemocult® test. Although the benefit of a FOBT in population screening in an average risk population has been demonstrated, the Hemocult® test and the other FOBTs are not the most sensitive and specific screening tests, but in screening programme participation degree, feasibility and acceptance of the screening programme are equally important. Well known risk factors for colon cancer are a hereditary predisposition or a family history of colon cancer. The Familial Adenomatous Polyposis (FAP) syndrome and the Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) or Lynch Syndrome are well known hereditary syndromes. The responsible mutation can be demonstrated with DNA analysis in many patients with the clinical FAP or HNPCC syndrome and can further help in

the select of family members that should undergo a regular colonoscopy. Moreover it is clear that persons with a familial history of colon cancer, that does not fulfil the criteria of FAP or HNPCC syndrome, have an increased risk for colon cancer and should therefore be offered a preventive colonoscopy at regular intervals. The age of the first colonoscopy and the intervals of the colonoscopies depend on the numbers of affected family members and on the age at which the family members developed colon cancer.

The adjuvant treatment of colon cancer

Seventy per cent of patients with colorectal cancer present with apparently localised disease. In these patients, surgery can be curative, but relapses after complete resection are frequent. Colon cancer is not uniformly fatal and there are large differences in survival depending on the stage of the disease. The pathological stage is currently the most important determinant of prognosis. Although the classification system described by Dukes in 1930 is still widely used, it no longer fulfils the requirements of modern tumour staging. It does not take into account distant metastases, the number of lymph nodes involved and carcinomas limited to the submucosa. Therefore, the TNM classification of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) is currently recommended for daily routine and in clinical trials. As of January 1, 2003, the newest edition of the AJCC cancer Staging Manual, sixth edi-

tion, is being used to stage colon cancer as well as in all other cancers. This sixth edition stratifies colon cancer stages II and III further by use of T stage (i.e. tumour depth of penetration) and the N stage (i.e. number of lymph nodes) (Table 1). Recently survival rates have been published from the SEER US national cancer registry from January 1, 1991 through December 31, 2000 based on data from 119 363 patients according to the new AJCC sixth edition staging. Overall 5 year colon cancer-specific survival for this entire cohort was 65.2 %. Five year colon cancer-specific survival by stage was 93.2 % for stage I, 84.7 % for stage IIa, 72.2 % for stage IIb, 83.4 % for stage IIIa, 64.1 % for stage IIIb, 44.3 % for stage IIIc and 8.1 for stage IV cancer. Another large analysis based on the US National Cancer database showed based on an analysis of 50 042 patients from 1987 till 1993 a five year observed survival rate of 59.8 % for stage IIIa, 42.0 % for stage IIIb and 27.3 % for stage IIIc colon cancer.

Stage III colon cancer

Since the mid 1990's it is generally accepted that an adjuvant treatment in stage III colon cancer decreases the relapse rate and improves the survival. A clinically meaningful reduction in the recurrence rate and improvement in the survival has been shown: a 30 – 40 % relative reduction in the risk of recurrence ($\pm 15\%$ absolute risk reduction) has been demonstrated which is translated in a absolute survival benefit of $\pm 15\%$. It is therefore generally accepted that patients

Table 1. Stages as defined by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) in relation to survival (1-4)

Staging system	T stage	N Stage	M stage	5 yr survival (%)
I	T1 or T2	NO	MO	93.2 ¹
Ila	T3	NO	MO	84.7 ¹
Ilb	T4	NO	MO	72.2 ¹
IIla	T1 or T2	NO	MO	83.4 ¹ – 59.8 ²
IIlb	T3 or T4	NO	MO	64.1 ¹ – 42.0 ²
IIlc	Any T	NO	MO	44.3 ¹ – 27.3 ²
IV	Any T	Any N	M1	8.1 ¹

1 According to SEER data base (3); 2 According to US National Cancer Data base (4)

1 = tumour invades submucosa; T2 = tumour invades muscularis propria; T3 = tumour invades through the muscularis propria into the subserosa or into nonperitonealized pericolic tissues; T4 = tumour directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum; NO = no regional lymph node metastasis; N1 = metastasis to one to three regional lymph nodes; N2 = metastasis to four or more regional lymph nodes. MO = no distant metastasis; M1 = distant metastasis

with stage III colon cancer, who are fit enough to receive an adjuvant treatment, should be offered an adjuvant chemotherapy. For many years the standard approach was 6 months of 5-Fluorouracil (5-FU) and Folinic Acid (FA). It has been shown more recently that capecitabine is at least as active as IV 5-FU/FA in stage III colon cancer and is less toxic than 5-FU/FA and can therefore replace IV 5-FU/FA. Moreover it has recently been demonstrated that the addition of oxaliplatin to 5-FU/FA improves the disease free survival in colon cancer. Long term survival results are not yet available. Based on the results of the MOSAIC and NSABP C-07 trials, an adjuvant treatment of 6 months of FOLFOX can be recommended in 2005 for patients with stage III colon cancer, who are fit to undergo this chemotherapy.

Stage II colon cancer

The adjuvant treatment in stage II remains more controversial, although the evidence is growing that an adjuvant treatment will lead to a reduction in the risk of recurrence and to a small survival benefit, which is in the range of 2 – 5 %. A large trial in the UK has demonstrated a small survival benefit for a 5-FU based chemotherapy in patients with uncertain indication for adjuvant chemotherapy, which were mainly stage II patients. The MOSAIC trial has also shown a trend towards a lower recurrence rate in stage II colon cancer. The challenge is, however, to determine who will

clearly benefit from an adjuvant treatment. It is therefore often recommended to try to estimate factors of increased risk for recurrence: T4, vascular invasion, lymphatic vessel invasion, perineural invasion, poorly differentiated adenocarcinomas, obstruction at diagnosis and tumour perforation. It is hoped and expected that molecular markers will help in the future in the selection of patients who benefit from an adjuvant treatment. Better molecular characterisation of the colon tumours is absolutely necessary. Several molecular markers have already demonstrated clinical efficacy in the adjuvant setting: LOH, MSI, TGF β RII mutation and TS. These molecular markers should, however, be evaluated in prospective randomised studies, so that they can contribute to the determination of an optimal adjuvant strategy in the future.

Challenges in the adjuvant treatment of colon cancer

Many challenges and open questions, however, remain:

- the demonstration of a survival benefit with oxaliplatin/5-FU/FA
- the understanding of the initial rather disappointing results of irinotecan in the adjuvant treatment, while it is active in metastatic CRC.
- the demonstration of the role of capecitabine in combination regimens in the adjuvant treatment
- the demonstration of the activity of the novel targeted agents, such as bevacizumab and cetuximab.

- the design of trials with uniform criteria and definitions of endpoints
- the integration of molecular markers in a prognostic classification and in a treatment algorithm.
- the better selection of patients who benefit and who do not benefit from an adjuvant treatment
- the evaluation of shorter treatment duration in order to minimize the cumulative toxicity of oxaliplatin.
- the selection of patients with stage II colon cancer who benefit from an adjuvant treatment

The treatment of metastatic colorectal cancer

For over 30 years, 5-fluorouracil (5-FU) has been the cornerstone of systemic cytotoxic chemotherapy, but the development of newer cytotoxic agents in recent years has widened the treatment options. In 2000, two landmark phase III trials, one in the US and one in Europe, showed the combination of irinotecan and bolus 5-FU/FA in one trial and a combination of bolus and infusional 5-FU/FA (FOLFIRI regimens) in the other trial as first-line treatment significantly improved response rate, time to progression and overall survival, when compared with the corresponding 5-FU/FA regimen alone. As a result, these combinations were approved in both Europe and the US for the first-line treatment of advanced and metastatic CRC, repla-

cing 5-FU/FA as the standard of care. The combination of oxaliplatin and infusional 5-FU/FA has also been approved for the treatment of first and second line metastatic CRC, based on several randomized trials showing higher activity of 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX regimens) compared to 5-FU/FA alone. Although there has been an increasing use of FOLFOX regimens in the first line treatment of metastatic CRC, a few European studies comparing oxaliplatin and irinotecan in combination with the same type of 5-FU/FA backbone regimen did not show a clear difference in activity. A large US study, however, showed the superiority of the FOLFOX regimen (combination with infusional 5-FU/FA) compared with the IFL regimen (irinotecan in combination with a bolus regimen of 5-FU/FA).

Oral fluoropyrimidines

The introduction of the oral fluoropyrimidines have opened new perspectives. The most extensively studied oral fluoropyrimidine capecitabine achieves a superior response rate and similar time to tumour progression and survival compared to IV bolus 5-FU/FA as well a favourable safety profile and convenience advantages in metastatic CRC. In metastatic CRC several phase 2 studies have shown a promising activity of the combination of capecitabine plus oxaliplatin and of capecitabine plus irinotecan. The tolerance of these combinations compared favourable in cross trial comparisons for most of these combinations to the 5-FU/FA/oxaliplatin or 5-FU/FA/irinotecan combinations. The data with capecitabine/oxaliplatin combinations are however more mature and more consistent compared to the combinations of capecitabine and irinotecan. With this last combination the EORTC study raised the concern of increased toxicity with the combination of capecitabine/irinotecan in the selected dose: capecitabine 2 x 1000 mg/m² d. 1 – 14 and irinotecan 250 mg/m² d. 1, q3 weeks. Two smaller phase 3 studies have already shown a similar activity for the combination capecitabine/oxaliplatin compared

to 5-FU/FA/oxaliplatin. A larger phase 3 study in almost 2000 patients comparing in a 2 x 2 randomisation capecitabine / oxaliplatin with 5-FU/FA/oxaliplatin ± bevacizumab is expected to be reported in 2006, as well other studies with capecitabine/irinotecan. Uracil plus fluorouracil (UFT) in combination with Folinic Acid has also been compared to 5-FU/FA in metastatic CRC and has shown a similar activity compared to bolus 5-FU/FA but was not approved in the USA in this indication. The combination of UFT/FA with oxaliplatin and irinotecan has been studied less extensively than the combinations of irinotecan and oxaliplatin with capecitabine.

Because of the activity of capecitabine and UFT/FA in the adjuvant setting of colon cancer, combination regimens of in particular capecitabine are under evaluation in the adjuvant setting: capecitabine/oxaliplatin is actually compared to 5-FU/FA in a randomized trial and capecitabine/oxaliplatin/bevacizumab compared to 5-FU/FA/oxaliplatin and 5-FU/FA/oxaliplatin/bevacizumab in another trial.

It can be concluded that it has clearly been demonstrated that the oral fluoropyrimidines are at least as active as IV 5-FU/FA in the treatment of metastatic CRC and in the adjuvant treatment of colon cancer. Capecitabine has also the potential to replace 5-FU/FA in different combination regimens in colorectal cancer and become a backbone in the treatment of colorectal cancer.

Novel targeted agents

The introduction of the novel targeted agents has presented the opportunity to improve the efficacy of current treatments. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is expressed at high levels in a number of solid tumours, including colorectal, and is associated with poor prognosis. Cetuximab is an IgG1 chimeric monoclonal antibody (MAB) that specifically targets the EGFR with high affinity and competitively inhibits endogenous ligand binding. Panitumumab is a humanized monoclonal antibody against the EGFR that

has finished phase 3 evaluation in chemorefractory CRC: in this trial patients were treated with Best Supportive Care or Best Supportive Care plus panitumumab. Results are expected soon. Cetuximab has shown good efficacy in combination with irinotecan in EGFR-expressing colorectal cancer that had previously progressed on irinotecan-containing therapy. In the first-line setting, phase 2 studies investigating cetuximab plus irinotecan and various schedules of 5-FU/FA have shown encouraging activity. The activity of the combination of cetuximab and oxaliplatin-based regimens is being investigated in both the first- and subsequent-line settings. Cetuximab is generally well tolerated and does not exacerbate the side effect profile of the agents it is combined with. Most patients will however develop skin rash after the administration of cetuximab or panitumumab. Other EGFR inhibitors, including the tyrosine kinase inhibitors, gefitinib and erlotinib and the monoclonal antibody matuzumab are also under investigation.

Angiogenesis plays a very important role in colorectal cancer. Numerous strategies and compounds are being investigated with the intention of disrupting this angiogenic process. VEGF is central component in the process of angiogenesis, or the development of new blood vessels. Up to a size of 1-2 millimeters, tumour cells are able to obtain required nutrients and oxygen from surrounding fluids via diffusion. Once the size of the tumour begins to increase further, however, new blood vessels must be developed to support the tumour, and VEGF is a key component in the signaling pathway employed to initiate the growth of these new vessels. However, to date, bevacizumab is the only such agent to have demonstrated substantial activity in colorectal cancer. Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that targets and binds to vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby inactivating this growth factor before it can bind to its intended receptor. Bevacizumab

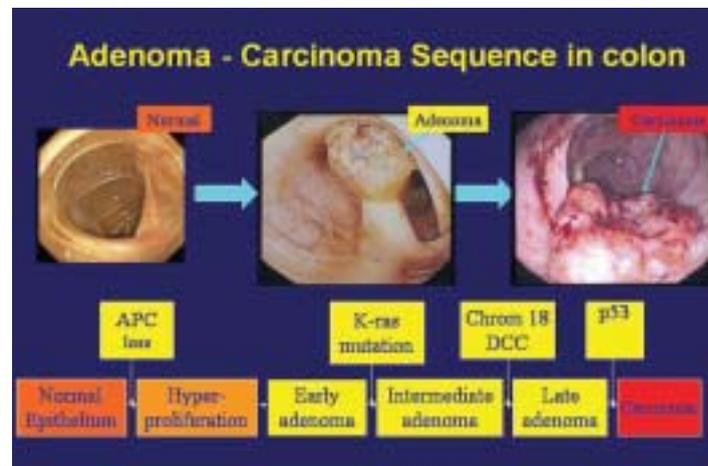


Figure 1: The adenoma - carcinoma sequence of the colon



Figure 2: The evolution in the adjuvant treatment of stage III colon cancer

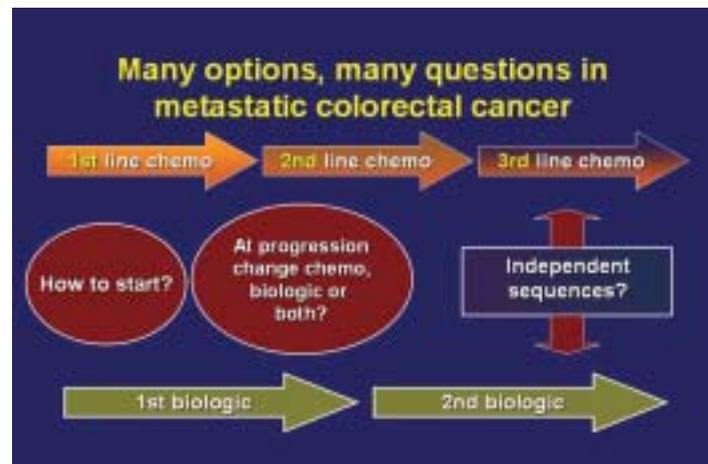


Figure 3: Treatment options in metastatic colorectal cancer

has demonstrated an impressive benefit in Response Rate (RR), Time to Tumour Progression (TTP) and survival, when combined with 5-FU/FA/irinotecan in the first line treatment of metastatic CRC. Bevacizumab increases also the activity of 5-FU/FA in the first line treatment and of 5-FU/FA/oxaliplatin combinations in the second line treatment of CRC. Moreover a higher than expected activity was seen with the combination cetuximab / bevacizumab

± irinotecan in irinotecan-refractory CRC. Bevacizumab is generally well tolerated, but can lead to adverse events such as hypertension, proteinuria, arterial thromboembolism and bowel perforation. The VEGF tyrosine kinase inhibitor vatalanib (PTK-787) seems to be less active. The novel targeted agents will certainly change the treatment algorithm of metastatic colorectal cancer and further improve the outcome of patients with metastatic CRC.

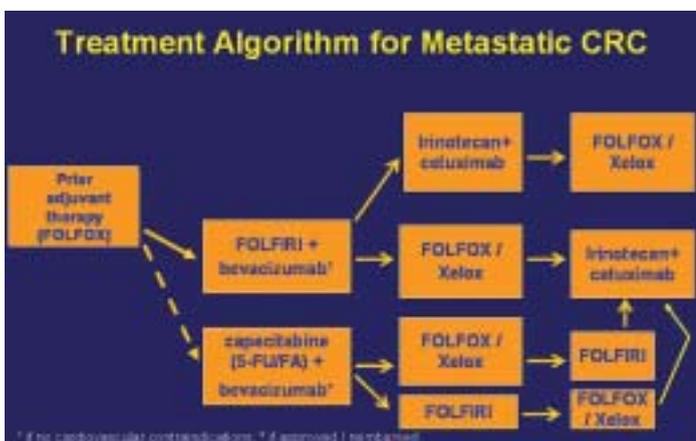
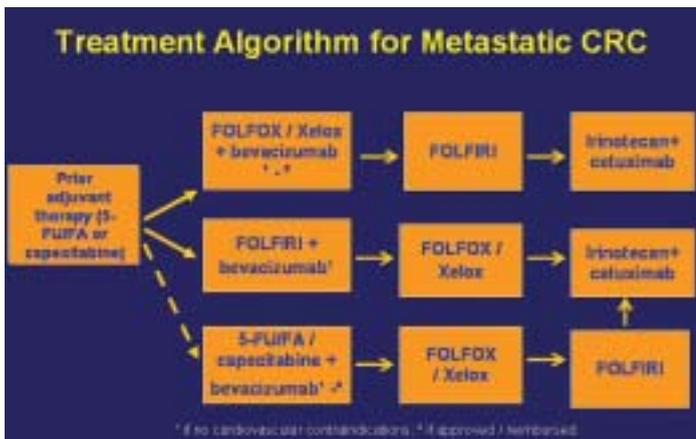
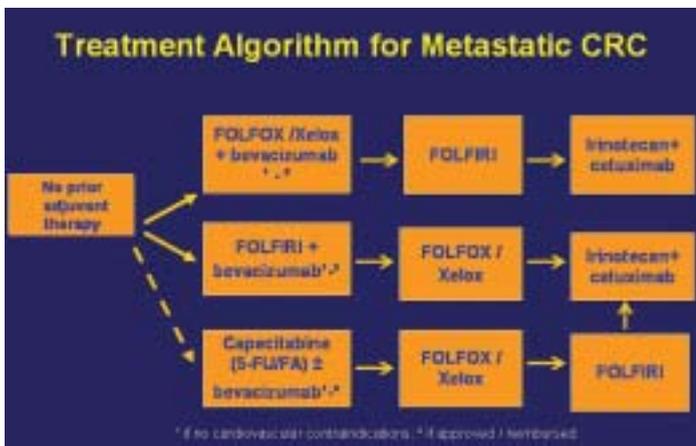


Figure 4 – 6: Treatment algorithms in metastatic colorectal cancer

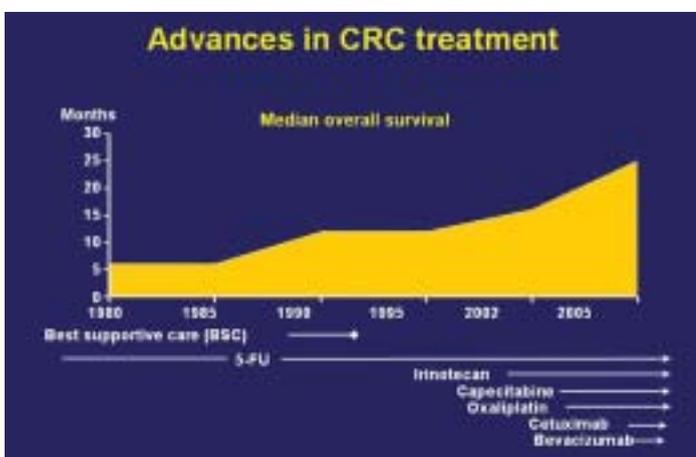


Figure 7: The progress in the treatment of metastatic colorectal cancer

Many important questions, however, have still to be answered: e.g. what is the optimal strategy, how should we select patients for the different treatment options, how can

we further improve the outcome of patients with advanced CRC and how can we improve the tolerance and convenience of the different options? ■

Selected references

1. American Joint Committee on Cancer. Missions and objectives. Available at : <http://www.cancerstaging.org>
2. AJCC cancer staging manuel, 6th ed. New York (NY): Springer 2002.
3. O'Connell J, Maggard M, Ko C. Colon cancer Survival rates with the new American Joint Committee on cancer Sixth Edition Staging. J Natl Cancer Inst 2004, 96, 1420-1425.
4. Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50042 patients. Ann Surg 2003, 236, 416-421.
5. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). Eur J Cancer 2005, 38, 1429-1436.
6. Van Cutsem E and Katja V. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. Ann Oncol 2005, 16, suppl.1, i16-17.
7. Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005, 352 (26), 2696-2704.
8. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. New Engl J Med 2004, 350, 2343-2351.
9. Van Cutsem E, Labianca D, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (Petacc3). J Clin Oncol 2005, 23, Proc ASCO16S, LBA 8.
10. Allen W and Johnston P. The role of molecular markers in the adjuvant treatment of colorectal cancer. Eur J Cancer 2005 ECCO educational book.
11. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001; 19: 4097-4106.
12. Van Cutsem E, Hoff P, Harper P et al. Oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004; 90: 1190-1197.
13. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2084-2091.
14. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the atlantic divide in colon cancer treatment. Sem Oncol 2005; 32: 43-51.
15. Baselga J. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. J Clin Oncol 2001; 19: 41S - 45S.
16. Ciardello F and Tortora G. A novel approach in het treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res 2001; 7: 2958-2970.
17. Saltz L, Meropol N, Loehrer P, Needle M, Kopit J, Mayer R. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004; 22:1201-1208.
18. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351:337-345
19. Segal S and Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol 2005, Advance Access published July 12, 2005.
20. Ferrara N, Hillan K et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004; 3(5): 391-400.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2335-42.
22. Kabbinnar F, Hurwitz H et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21(1): 60-5.