

BULLETIN  
DE  
L'ACADÉMIE NATIONALE  
DE MÉDECINE

publié par

MM. Louis AUQUIER, Secrétaire perpétuel  
et Jacques-Louis BINET, Secrétaire adjoint

*Rédacteur en chef* : Professeur Jean CAMBIER

---



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



# BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Louis AUQUIER, Secrétaire perpétuel  
et Jacques-Louis BINET, Secrétaire adjoint

*Rédacteur en chef* : Professeur Jean CAMBIER

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

## sommaire

---

### Séance thématique « Drogues illicites d'aujourd'hui et santé »

#### 279 Présentation

*R. Nordmann, P. Juillet*

#### 281 Données épidémiologiques récentes sur les drogues illicites en France : prévalence et conséquences sanitaires des consommations, disponibilité et qualité des produits

New epidemiological data on illicit drugs in France : prevalence and health consequences of the consumptions, availability and quality of consumed products

*J.M. Costes*

- 295 La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues**  
Dopamine and addiction to drugs of abuse  
*J.P. Tassin*
- 307 Mécanismes neurobiologiques de la dépendance : implication de la sérotonine**  
Serotonin involvement in drug dependence  
*M. Hamon*
- 319 Données neurobiologiques récentes sur le cannabis**  
Recent neurobiological data on cannabis  
*J. Costentin*
- 331 Le cannabis a-t-il un intérêt thérapeutique ?**  
Does cannabis possess any therapeutic interest ?  
*P. Lechat*
- 339 Drogues actuelles. Nouveaux problèmes cliniques**  
New drugs. A new clinic  
*I. Ferrand*
- 345 Accidentologie et drogues illicites**  
Road accidents and illicit drugs  
*P. Mura*
- 359 Discussion générale**

## Articles originaux

- 361 À propos de la vaccination contre l'hépatite B. Plaidoyer pour un principe de protection**  
Hepatitis B vaccination. Pleading for the vital principle of protection  
*E. Aron*
- 369 Vitamine D et grossesse**  
Vitamin D and pregnancy  
*B.L. Salle, E. Delvin, F. Glorieux*
- 379 La médecine transfusionnelle des années 2000, à propos d'une réforme**  
Transfusion Medicine for the next decade. Consequence of a reform  
*P. Hervé*
- 393 Endoprothèses artisanales sur mesure pour le traitement endovasculaire des anévrismes aorto-iliaques : aspects actuels et perspectives**  
Current and Future Role of Home-Made Devices for Endoluminal Treatment of AAA  
*F. Koskas, Ph. Cluzel, E. Kieffer, Ch. Camiade, J.D. Singland, M. Bertrand, A. Liou, M.H. Fiévet*

- 409 Pathogénie de la pré-éclampsie : rôle du PPAR $\gamma$  dans l'invasion trophoblastique**  
Abnormal trophoblast invasion in pre-eclampsia : involvement of PPAR $\gamma$   
*D. Evain-Brion, T. Fournier, P. Therond, A. Tarrade, L. Pavan*
- 421 Notions récentes sur la cancérogenèse intestinale, leurs implications dans le dépistage du risque génétique et l'action préventive des anti-inflammatoires non stéroïdiens**  
Colorectal carcinogenesis, an overview : its implication in genetic risk diagnosis and primary prevention by non steroidal anti-inflammatory drugs  
*D. Couturier*

## Rapports

- 447 Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ?**  
Prevention with in the framework of the French National health service  
*M. Tubiana et Marcel Legrain*
- 541 Animaux dans la ville et santé publique**  
Companion animals and urban public health  
*A.L. Parodi et Ch. Pilet*

## Communiqués

- 569 Infections nosocomiales : législation**  
Cross infection : legislation  
*G. Blancher*
- 571 Drogues illicites d'aujourd'hui et santé**  
Illicit drugs of today and health  
*R. Nordmann*

## Vie de l'Académie

- 573 Actes**

## Recommandations aux auteurs

- 589 Instructions**

## Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

- 591 Tarifs et modalités**



## **Séance thématique Drogues illicites d'aujourd'hui et santé**

*Illicit drugs of today and health*

### **Présentation**

Roger NORDMANN, Pierre JUILLET \*

Les inquiétudes liées aux modalités actuelles de consommation de drogues illicites, et notamment de cannabis, ne font que croître. Cette constatation justifie que le Conseil d'administration de l'Académie nationale de médecine ait mis ce thème à l'ordre du jour de la séance d'aujourd'hui bien que notre compagnie se soit déjà prononcée à diverses reprises sur ce sujet. Il convient de rappeler, en effet, les vœux ou communiqués présentés ici même par Paul Lechat et Pierre Juillet le 27 juin 1995, par Paul Lechat le 23 juin 1998, enfin par Pierre Juillet et moi-même le 19 juin 2001. J'ai de plus eu l'honneur de présenter à cette tribune un remarquable ouvrage de 526 pages publié en 1999 par Harold Kalant, directeur du Centre de recherches sur les addictions de Toronto et consacré aux conséquences de la consommation de cannabis sur la santé.

Malgré ces mises en gardes et les efforts des organismes chargés de la prévention, auxquels Roger Henrion a largement contribué, la situation ne cesse de s'aggraver. Cette aggravation est vraisemblablement liée pour partie au « mal-être des adolescents » qui a fait l'objet d'un ouvrage publié par Didier-Jacques Duché en 1993, mal-être qui va, semble-t-il, en augmentant en raison de la perte des repères traditionnels. Notre président, Maurice Tubiana, a exprimé lors de la séance du 22 janvier dernier sa conviction que la crise de la jeunesse et le vieillissement de la population représenteront pour la France deux défis majeurs au cours du XXI<sup>e</sup> siècle.

Une autre cause favorisant la consommation de cannabis est la tendance à la banalisation de cette consommation. Celle-ci est-elle justifiée ? Le cannabis dans ses modalités actuelles d'usage, qui diffèrent considérablement de celles d'autrefois, n'a-t-il que des conséquences négligeables sur la santé ?

À côté du cannabis, d'autres drogues présentes depuis plusieurs années voient leur consommation croître, tandis qu'apparaissent de nouvelles drogues de synthèse

---

\* Membres de l'Académie nationale de médecine.

et que se développe l'utilisation simultanée de plusieurs drogues notamment au cours des réunions festives auxquelles participent les jeunes en grand nombre. Quelles sont les conséquences sanitaires de ces tendances actuelles ?

La séance de ce jour sera centrée sur la prévention. Les aspects épidémiologiques, neurobiologiques, pharmacologiques et cliniques de la consommation de drogues illicites seront développés, en excluant, faute de temps, la prise en charge des toxicomanes avérés.

Pierre Juillet et moi-même, exprimons notre gratitude à tous les membres de la Commission V (Troubles mentaux — Toxicomanies) pour leur présence assidue aux huit réunions destinées à mettre au point les recommandations qui seront soumises à votre approbation à la fin de la séance.

Nous remercions aussi les spécialistes qui ont bien voulu exposer les données les plus récentes devant la Commission V puis, cet après-midi, en séance plénière.

---

MOTS-CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE. CANNABIS. PRODUITS ILLICITES. COMPORTEMENT ADOLESCENT.  
N-METHYL-3, 4-METYLEDIOXYAMPHETAMINE.

KEY-WORDS (Index Medicus) : STREET DRUGS. PUBLIC HEALTH. CANNABIS. ADOLESCENT BEHAVIOR.  
N-METHYL-3, 4-METYLEDIOXYAMPHETAMINE.



**Données épidémiologiques récentes  
sur les drogues illicites en France :  
prévalence et conséquences sanitaires  
des consommations,  
disponibilité et qualité des produits**

*New epidemiological data on illicit drugs in France :  
prevalence and health consequences  
of the consumptions, availability  
and quality of consumed products*

Jean-Michel COSTES \*

**RÉSUMÉ**

*Les principales données permettant de dresser un inventaire sur le phénomène des drogues illicites proviennent de trois sources : les enquêtes en population générale, les statistiques administratives et les dispositifs de surveillance ad hoc. Cette communication décrit brièvement celles-ci et dégage les principales tendances qui peuvent ressortir de ces données en matière de consommation de drogues illicites, de conséquences sanitaires de ces consommations, de disponibilité et de qualité des produits consommés.*

**MOTS-CLÉS :** CANNABIS. HÉROÏNE. N-MÉTHYL-3,4-MÉTYLEDIOXYAMPHÉTAMINE.

**SUMMARY**

*The main data allowing to draw up a global overview on the phenomenon of illicit drugs come from three main categories of sources : general population survey, institutional statistics and ad hoc monitoring systems. This article briefly describes those sources and identifies the main trends which can come out from these data as regards consumption of illicit drugs, health consequences of this consumption, availability and quality of consumed products.*

**KEY-WORDS (Index medicus) :** CANNABIS. HEROIN. N-METHYL-3, 4-METYLEDIOXY-AMPHETAMINE.

---

\* Directeur de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 105 rue Lafayette – 75010 Paris.

*Tirés-à-part :* Monsieur Jean-Michel COSTES, à l'adresse ci-dessus.  
*Article reçu le 28 décembre 2001, accepté le 14 janvier 2002.*

## INTRODUCTION

Depuis 1995, l'Observatoire Français des drogues et des toxicomanies, groupement d'intérêt public, s'est vu confier la mission de publier régulièrement un rapport sur l'état du phénomène des drogues et des dépendances. Cet article s'appuie sur la quatrième édition (2002) de son rapport « Drogues et Dépendances : indicateurs et tendances », qui dresse un inventaire permettant de mieux appréhender l'étendue et la complexité du phénomène et son évolution au cours des années passées [1].

## LES PRINCIPAUX OUTILS DE SUIVI DU PHÉNOMÈNE DES DROGUES ILLICITES

Pour dégager les principales tendances sur le phénomène de l'usage de drogues illicites, de nombreuses sources d'information sont utilisables. Elles peuvent être regroupées en grandes catégories dont il convient de décrire les caractéristiques principales et les limites.

### Enquêtes en population générale

Ce type d'investigation vise à mesurer les comportements, les attitudes ou les opinions de la population globale, ou d'une partie d'entre elle, vis-à-vis de l'usage des produits. La méthode utilisée consiste à interroger un échantillon représentatif de ces groupes. Les enquêtes présentent l'avantage de donner une mesure directe du phénomène, et notamment de son ampleur, dans l'ensemble de la population, ainsi qu'une mesure assez fiable de son évolution. Il est cependant parfois difficile de déceler par ces enquêtes des comportements relativement rares. Les résultats fournissent une image de la consommation déclarée qui n'est pas forcément identique à la consommation réelle.

Les trois principales enquêtes dont les résultats sont utilisés dans cet article peuvent être rapidement décrites.

Le *Baromètre Santé 2000* est une enquête téléphonique en population générale reposant sur un échantillon aléatoire représentatif au niveau national (N=13 685), réalisée entre octobre et décembre 1999 et coordonnée par le Comité français d'éducation pour la santé. Cette enquête multithématique porte sur les comportements et les opinions des Français en matière de santé [2].

Une enquête, *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD)*, réalisée en milieu scolaire par questionnaire auto-administré, s'est déroulée en 1999 dans une trentaine de pays européens. Le volet français de cette enquête a été mené par l'INSERM en partenariat avec l'OFDT et le ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie. L'échantillon français atteint 11 870 élèves d'établissements publics et privés [3, 4].

*L'Enquête sur la santé et les comportements lors de la journée d'appel et de préparation à la Défense (ESCAPAD)* est réalisée tous les ans par L'OFDT. Les jeunes Français répondent à un questionnaire auto-administré portant sur la santé, le mode de vie et les consommations de substances psychoactives. L'échantillon 2000 (N= 13 957) comprend des garçons de 17 à 19 ans et des filles de 17 ans (il n'y a pas de filles âgées de plus de 17 ans en raison de l'extension récente de la JAPD aux jeunes filles) [5].

### **Registres, statistiques administratives**

Les statistiques nationales issues de déclarations obligatoires (décès, Sida, etc.) permettent d'estimer une partie des conséquences sanitaires des usages de drogues : *Registre national des causes de décès*, INSERM-SC8 ; *Système de surveillance du Sida en France*, Institut de veille sanitaire [6].

Les statistiques administratives et certaines études, ciblant une clientèle particulière définie par l'institution qui intervient dans le champ (par exemple : santé/personnes ayant recours aux soins, justice/personnes incarcérées), offrent une vision partielle du phénomène d'usage de drogues, appréhendé sous un angle particulier. La population cachée, non vue par l'institution, est, par définition, non estimable par ces statistiques.

Une des principales sources d'information de cette catégorie est l'*Enquête sur la prise en charge des toxicomanes dans le système sanitaire et social* de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et de la Direction générale de la santé (DGS) au ministère de la Santé. Cette enquête, créée à la fin des années 1980, a pour objectif de suivre le nombre et les caractéristiques des usagers de drogues pris en charge dans les structures de soins spécialisées en toxicomanie, les établissements sanitaires et un certain nombre de structures intervenant dans le domaine social. Cette enquête a été menée au mois de novembre chaque année jusqu'en 1997, puis en 1999 [7].

L'Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants (OCRTIS) recense l'ensemble des décès par surdose portés à la connaissance des services de police. Il s'agit de cas de surdosage *stricto sensu* ainsi que des accidents mortels divers directement et immédiatement liés aux conditions d'administration de la substance [8].

### **Dispositif de surveillance ad hoc**

Depuis 1999, l'OFDT a mis en place un dispositif spécifique de surveillance des phénomènes émergents : *Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)*. Ce dispositif s'efforce de détecter les phénomènes émergents (produits, usages), de comprendre les contextes, les modalités d'usage et les implications diverses de la consommation des substances, et de suivre leur évolution. Ce dispositif comprend des partenariats institutionnels et des systèmes de collecte spécifiques (Réseau de

sites, SINTES, veille média). Le réseau de sites (10 en métropole et 3 dans les DOM) dispose d'observateurs spécifiques [9].

Le *Système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES)* contient la description physique et chimique, d'une part des échantillons de substances synthétiques saisis par les services répressifs et analysés par leurs laboratoires et, d'autre part, d'échantillons collectés dans divers milieux (milieux festifs, soirées privées, établissements de nuit), par des acteurs de prévention, de soins ou des chercheurs et analysés par deux laboratoires hospitaliers de toxicologie. Les partenaires engagés dans une démarche de soins ou de prévention recueillent également des données épidémiologiques relatives aux contextes de consommation et au profil des consommateurs des échantillons collectés.

## PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE DROGUES ILLICITES

### Consommations en population générale adulte

En population générale adulte, les drogues licites ont été expérimentées par une très large majorité de Français. Consommées de façon répétée ou régulière par de larges fractions de la population, elles représentent une part importante des consommations problématiques de drogues. L'expérimentation, et plus encore la consommation actuelle de drogues illicites, est plus marginale. En dehors du cannabis, déjà expérimenté par un Français sur cinq, les autres produits ne concernent qu'une faible part de la population.

Fréquence de l'expérimentation de drogues illicites chez les 18-75 ans, les 18-25 ans et les 26-44 ans en 2000, par âge (en %).

	18-75 ans	18-25 ans	26-44 ans
Cannabis	21,6	46,8	31,7
Colles et solvants volatils	2,7	5,7	4,0
Cocaïne	1,5	2,2	2,5
LSD	1,5	2,9	2,3
Amphétamines	1,4	1,6	1,8
Ecstasy	0,8	2,8	0,9
Héroïne	0,7	0,9	1,2
Médicaments « pour se droguer » <sup>(1)</sup>	0,7	0,9	1,1
Champignons hallucinogènes	0,4	0,6	0,5
Opium, morphine	0,3	0,1	0,3
Poppers	0,1	0,1	0,2

<sup>(1)</sup> Termes employés lors de l'enquête.

Source : Baromètre Santé 2000, CFES, exploitation OFDT.

La consommation de drogues illicites touche avant tout les jeunes. Ainsi, plus d'un tiers des 18-44 ans a déjà consommé du cannabis au cours de sa vie. Cette proportion d'expérimentateurs décroît avec l'âge ; elle n'atteint plus que 2,5 % des 55-75 ans.

L'expérimentation de drogues illicites est un comportement nettement masculin. À l'exception des amphétamines, pour lesquelles la différence selon le sexe n'est pas significative, les hommes sont, pour toutes les drogues illicites, deux à trois fois plus nombreux que les femmes à en avoir déjà consommé au cours de leur vie. Il y a environ deux fois plus d'expérimentateurs de cannabis chez les hommes (29 %) que chez les femmes (15 %).

Concernant l'évolution au cours des années 1990, le cannabis s'est largement diffusé. Les faibles prévalences obtenues pour les autres produits rendent délicate toute extrapolation. Il semble toutefois que la tendance générale soit à la hausse (en particulier pour la cocaïne et le couple amphétamines-ecstasy), à l'exception notable de l'héroïne et des médicaments « pour se droguer ».

### **Consommations à l'adolescence**

À la fin de l'adolescence, après le tabac, l'alcool, le cannabis et les médicaments psychotropes, les produits les plus expérimentés sont les champignons hallucinogènes, les *poppers*, l'ecstasy et les produits à inhaler et, dans une moindre mesure, le LSD, les amphétamines et la cocaïne. À 17 ans, ces expérimentations sont toujours plus fréquentes pour les garçons que pour les filles, excepté pour le tabac et les médicaments psychotropes.

Fréquence de l'expérimentation de produits psychoactifs chez les jeunes à la fin de l'adolescence, en 2000, par sexe et âge (en %).

	Filles, 17 ans	Garçons, 17 ans	Garçons, 18 ans	Garçons, 19 ans
Alcool <sup>(1)</sup>	77,3	80,8	79,3	82,7
Tabac	79,4	76,0	78,4	84,0
Cannabis	40,9	50,1	54,9	60,3
Médicaments psychotropes <sup>(2)</sup>	29,0	10,6	12,7	13,6
Champignons hallucinogènes	1,6	4,5	6,9	8,7
<i>Poppers</i>	1,3	3,4	4,8	8,3
Ecstasy	1,4	2,8	4,7	6,7
Produits à inhaler	3,3	4,9	6,6	6,3
LSD	0,8	1,6	2,8	4,8
Amphétamines	0,6	1,4	2,4	3,7
Cocaïne	0,6	1,3	2,7	3,3
Héroïne	0,4	0,9	1,4	1,3

<sup>(1)</sup> Consommation au cours des trente derniers jours.

<sup>(2)</sup> Intitulé utilisé dans le questionnaire : « médicaments pour les nerfs, pour dormir ».

Source : ESCAPAD 2000, OFDT.

À 17 ans, 76 % des filles et 75 % des garçons ont expérimenté au moins deux produits parmi le tabac, l'alcool et le cannabis. La poly-expérimentation augmente avec l'âge, pour atteindre 83 % à 19 ans chez les garçons (et 57 % pour la combinaison tabac, alcool et cannabis). Il est très rare d'avoir déjà consommé du cannabis sans avoir expérimenté le tabac et l'alcool. Quels que soient l'âge et le sexe, l'expérimentation des trois produits est plus fréquente que celle de deux d'entre eux seulement : ces expérimentations sont donc étroitement associées.

L'initiation aux trois principales drogues consommées par les jeunes se fait, en moyenne, dans l'ordre suivant : l'alcool (13 ans), le tabac (14 ans), puis le cannabis (15 ans).

Sans atteindre l'ampleur relevée pour le cannabis, les consommations d'autres substances se développent, amenant le constat d'une diversification des produits expérimentés et consommés, notamment dans des contextes festifs, par certains jeunes : champignons hallucinogènes, drogues de synthèse et, dans une moindre mesure, cocaïne.

**Banalisation de l'usage de cannabis**

La consommation du cannabis s'est nettement étendue au cours des dernières années, particulièrement chez les jeunes. En 2000, un Français sur cinq a déjà consommé du cannabis. Chez les jeunes, à la fin de l'adolescence, ce fait est observé chez plus de la moitié d'entre eux.

Chez ces jeunes, la consommation est le plus souvent occasionnelle mais devient avec l'âge de plus en plus régulière et intense. Ainsi, parmi les garçons âgés de 19 ans ayant expérimenté le cannabis (60 %), plus d'un sur trois en fait une consommation régulière ou intensive.

Fréquence de la consommation de cannabis chez les jeunes à la fin de l'adolescence en 2000, par sexe, âge et type de consommation (en %).

Type de consommation	Définition	Filles, 17 ans	Garçons, 17 ans	Garçons, 18 ans	Garçons, 19 ans
Abstinent	Jamais	59,2	49,9	45,1	39,8
Expérimentateur	Déjà consommé, mais pas au cours de l'année	5,0	5,4	6,5	8,2
Occasionnel	Entre 1 et 9 fois par an	23,3	20,9	19,9	19,4
Répété	Plus de 9 fois par an et moins de 10 fois par mois	7,4	9,3	9,9	10,1
Régulier	Entre 10 et 19 fois par mois	2,6	6,4	6,2	6,8
Intensif	20 fois par mois et plus	2,6	8,0	12,4	15,8

Source : ESCAPAD 2000, OFDT.

La consommation de cannabis se retrouve dans tous les milieux sociaux. Elle est encore très fortement liée à l'âge et, dans une moindre mesure, au sexe : forte consommation chez les adolescents et les jeunes adultes, qui décroît ensuite et devient marginale après 50 ans, usage plus important pour les hommes. Toutefois, la différence entre les sexes est moins marquée pour les jeunes générations de consommateurs.

La consommation de cannabis est très fréquemment associée à celle du tabac et de l'alcool. Dans les contextes festifs, le cannabis est très présent, accompagnant souvent, lorsqu'elles sont rencontrées, les prises de produits stimulants et de produits hallucinogènes.

Les constats faits en France sont proches des tendances plus globales relevées en Europe. Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée dans les pays de l'Union européenne. Au sein de la population adulte, l'expérimentation concerne entre 10 et 30 % des individus. Chez les 16-34 ans, ce taux avoisine les 40 % dans les pays les plus consommateurs (Danemark, Royaume-Uni et France) [10].

Les chiffres des différents pays de l'Union européenne indiquent une hausse du taux d'expérimentation au cours des années 1990, avec une stabilisation récente dans la plupart des pays. Globalement, la consommation de cannabis est plus souvent une expérience qu'une habitude.

Au sein de la population scolaire et parmi les trente pays interrogés dans l'enquête ESPAD, l'usage de cannabis des élèves français de 16 ans (expérimentation comme usage répété) arrive en tête, pour les garçons comme pour les filles. Seuls le Royaume-Uni et la République tchèque se situent au même niveau [11].

### **Usage d'opiacés et de cocaïne à problèmes**

Avant d'aborder les dommages sanitaires que peut entraîner l'usage de drogues illicites, il faut définir la population concernée et en estimer l'importance. Pour cela, il est nécessaire de clairement différencier les « consommateurs de drogues illicites », principalement concernés par une consommation de type récréatif, et les « consommateurs de drogues illicites à problèmes », susceptibles de subir des dommages importants sur le plan sanitaire, social ou pénal.

Cette estimation peut être approchée par celle, plus restreinte, portant sur le nombre d'usagers d'opiacés ou de cocaïne à problèmes. En effet, les opiacés et la cocaïne sont les principaux produits consommés par ces usagers.

Les consommations de drogues telles que l'héroïne et la cocaïne sont difficilement détectables par les enquêtes en population générale, surtout lorsqu'elles sont de type abusif ou impliquant une dépendance. L'observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) a élaboré un protocole méthodologique visant à estimer la population concernée. La définition pragmatique retenue dans le protocole est la suivante : *usagers de drogues par voie intraveineuse ou consommateurs réguliers d'opiacés ou de cocaïne*. Le terme « à problèmes » fait référence à une consommation qui peut induire un recours au système sanitaire et social et/ou une visibilité par le

système répressif. Différentes méthodes d'estimation sont proposées, mais aucune d'entre elles ne peut être considérée comme la meilleure. Pour cette raison, l'application concomitante de différentes méthodes et leur confrontation sont conseillées.

L'application à la France du protocole européen effectuée par l'OFDT donne, pour l'année 1999, une fourchette d'estimations de 150 000 à 180 000 usagers d'opiacés ou de cocaïne à problèmes. Les quatre méthodes utilisées comportent des biais possibles liés aux hypothèses et aux sources de données utilisées. L'intérêt principal de cet exercice est l'application de méthodes différentes et leur validation croisée. Ainsi, la convergence de leurs résultats rassure sur la fiabilité d'une telle estimation [12].

L'estimation précédemment établie par l'OFDT était de 142 000 à 176 000 usagers d'opiacés à problèmes pour l'année 1995. La comparaison des estimations de 1999 et 1995 tendrait à montrer une stabilisation du nombre d'usagers qui est toutefois à analyser avec une extrême prudence en raison, notamment, de la différence des méthodes appliquées pour les deux estimations.

## **CONSÉQUENCES SANITAIRES DE LA CONSOMMATION DE DROGUES ILLICITES**

Les consommations de drogues licites sont celles qui ont les conséquences les plus graves en matière de santé. Le nombre de décès annuels attribuables à l'alcool en France est évalué à 45 000 et à 60 000 pour le tabac. Même s'il est difficile à estimer, le nombre actuel de décès dus aux drogues illicites est de l'ordre de quelques centaines par an (décès par surdoses constatés par la police, pharmacodépendance constatée par le médecin ou Sida).

L'impact sur la mortalité des différentes drogues ne peut pas être totalement comparé en raison du caractère partiel des données sur les drogues illicites et parce que les décès estimés ne concernent pas la même population. En effet, les décès concernent surtout une population âgée de plus de 50 ans dans le cas de l'alcool et du tabac alors qu'ils touchent une population plus jeune, âgée en moyenne de 30 ans, dans le cas des drogues illicites.

Les conséquences de l'usage de drogues illicites restent largement dominées par la consommation d'héroïne, qui demeure le principal produit à l'origine des prises en charge sanitaires et sociales d'usagers de drogues illicites, même si les usagers concernés sont très souvent polyconsommateurs, associant notamment la cocaïne, les benzodiazépines et l'alcool.

### **Prises en charge pour usage de drogues illicites**

Les prises en charge pour usage de drogues illicites sont très majoritairement (70 %) liées à l'abus ou à la dépendance aux opiacés. Entre 1997 et 1999, le nombre de prises en charge liées aux opiacés est resté à peu près stable alors que leur part



relative diminue, en raison principalement de la progression des recours liés au cannabis (15 %) et à la cocaïne (5 %).

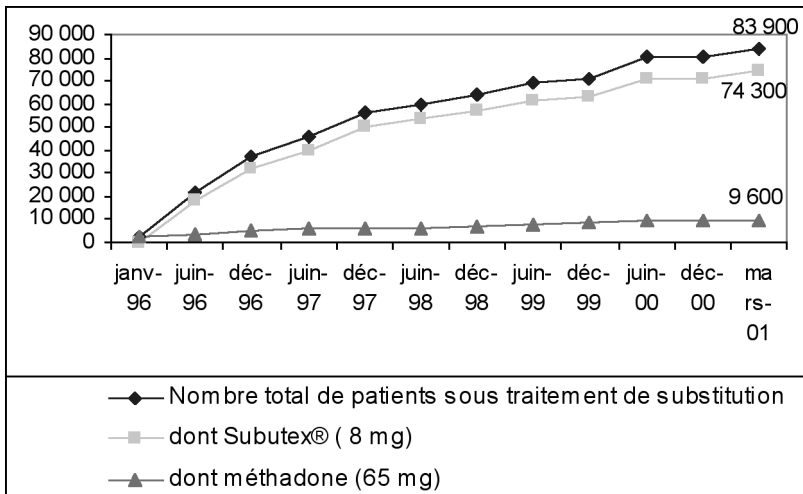
La population des usagers d'opiacés pris en charge continue de vieillir. L'âge moyen de ceux-ci augmente à peu près au rythme d'une année tous les deux ans : en novembre 1999, ils ont en moyenne 31 ans et seule une petite minorité d'entre eux (13 %) a moins de 25 ans. Ce sont principalement des hommes (3 cas sur 4), majoritairement sans activité rémunérée (plus de 60 %) mais la proportion de personnes exerçant une activité rémunérée a augmenté au cours des dernières années. La plupart de ces personnes (plus de 70 %) ont déjà eu un contact avec des structures de soins pour leur usage d'opiacés.

Un produit secondaire apparaît dans 57 % des recours pour usage d'opiacés, la cocaïne étant alors la substance la plus souvent mentionnée (18 % des cas) suivie par le cannabis, l'alcool et les médicaments (7 à 10 % des cas chacun).

La très grande majorité des usagers d'opiacés pris en charge a déjà utilisé la voie intraveineuse (73 %). L'utilisation de ce mode d'administration est néanmoins en régression.

La mise en place des traitements de substitution et leur rapide développement, au milieu des années 1990, ont profondément modifié la prise en charge des usagers d'opiacés. Aujourd'hui, ceux-ci suivent, pour beaucoup d'entre eux, des traitements de substitution. Début 2001, on estime à 84 000 le nombre d'usagers d'opiacés sous traitement de substitution, la buprénorphine (74 000) étant plus souvent prescrite que la méthadone (10 000).

Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution  
(à posologie moyenne constante) {373c}.



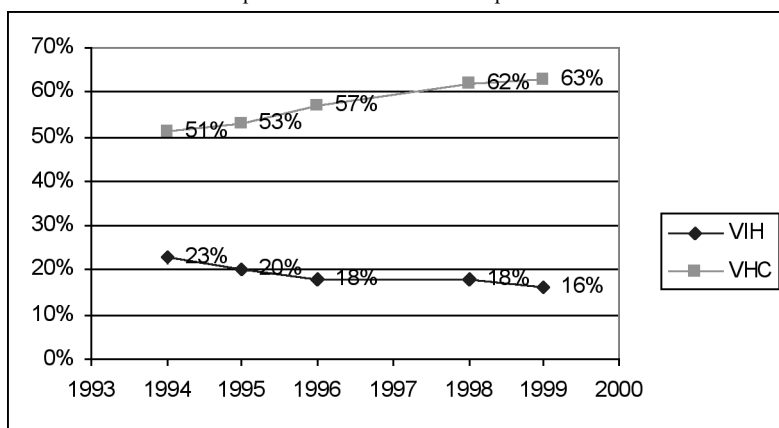
Source : SIAMOIS, In VS ; DGS/SD6B.

## Morbidité et mortalité

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'avoir un inventaire complet sur ces points. Si, la mortalité liée à l'usage des drogues illicites et l'infection par le VIH et les hépatites sont bien documentés, les autres domaines ne sont actuellement pas décrits. Ainsi, il est impossible de déterminer une tendance sur l'évolution de la comorbidité psychiatrique des toxicomanes alors que l'on peut en supposer l'importance.

La prévalence déclarée du VIH pour les usagers injecteurs poursuit la baisse entamée au début des années 1990 : 16 % en 1999 contre 23 % en 1994. En revanche, la prévalence déclarée du VHC pour les usagers injecteurs augmente et atteint un niveau très élevé : 63 % en 1999 contre 51 % en 1994.

Prévalence déclarée du VIH et du VHC chez les usagers injecteurs fréquentant les établissements spécialisés.



Source : Enquête sur la prise en charge des toxicomanes en novembre, DREES/DGS.

Le nombre de décès liés à l'usage de drogues, repérés par le système sanitaire ou par les services de police, a fortement diminué depuis 1994. Ainsi, le nombre de décès par surdose constatés par la police a été divisé par près de cinq entre 1994 (564 décès) et 2000 (120 décès). La part de ces décès liée à l'héroïne diminue mais reste encore majoritaire (6 sur 10).

Les évolutions positives constatées dans la seconde moitié des années 1990 sont à mettre en rapport avec la forte augmentation du nombre d'usagers sous traitement de substitution, l'amélioration de l'accessibilité du matériel d'injection et la diminution des pratiques d'injection intraveineuse durant la même période [13].

## DISPONIBILITÉ ET QUALITÉ DE L'OFFRE DE DROGUES ILLICITES

### Offre de drogues illicites

L'offre de drogues illicites, telle qu'elle est perçue par l'activité des services répressifs, est dominée par le cannabis dont les quantités saisies ont triplé au cours des dix dernières années. Son prix modéré et sa grande disponibilité font du cannabis un produit très accessible.

Le nombre de saisies et les quantités saisies de cocaïne sont en augmentation, mais les variations sont fortes d'une année à l'autre ; elles dépendent de la réalisation ou non d'importantes opérations ponctuelles. Le marché clandestin des drogues de synthèse est en extension. Celui de l'héroïne semble stagner.

### Qualité

L'analyse en laboratoire des saisies policières et douanières révèle qu'un échantillon sur cinq (21 %) d'herbe de cannabis contient un taux en THC supérieur à 8 %. Cette proportion est double pour la résine de cannabis dans la mesure où deux échantillons sur cinq (41 %) se révèlent fortement concentrés en THC.

Concentration en THC des échantillons de cannabis  
saisis en France par la Police nationale et la Douane en 1999.

Concentration en THC	Herbe		Résine	
	Nombre	%	Nombre	%
0-4 %	122	46 %	60	16 %
4-8 %	88	33 %	162	43 %
8-12 %	39	15 %	69	18 %
12-20 %	15	5,5 %	63	17 %
+ 20 %	1	0,5 %	19	6 %
Total	265	100 %	373	100 %

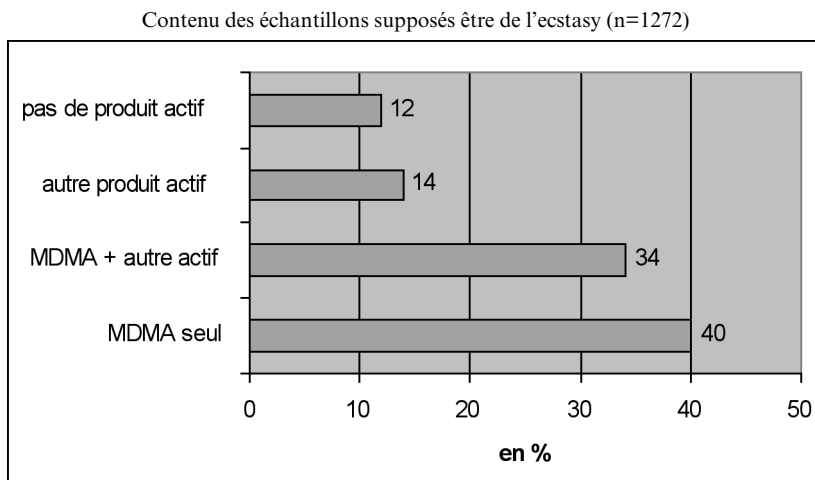
Source : TREND, OFDT (données fournies par le Laboratoire scientifique de la police de Lyon et le laboratoire interrégional de la douane de Paris).

Le taux de concentration en principe actif du chlorhydrate et de la base de l'héroïne est en moyenne assez bas : près des trois quart des échantillons d'héroïne saisis et analysés en 2000 par les services de douanes et de police ont une concentration inférieure ou égale à 20 %. Cette proportion a augmenté entre 1999 et 2000, pouvant indiquer une dégradation de la qualité du produit.

La cocaïne présente sur le marché français semble de meilleure qualité que l'héroïne. Le taux de pureté de la cocaïne (chlorhydrate et base) saisie et analysée par les services de la Police nationale et de la Douane est supérieur à 50 % dans sept cas sur dix en 2000. Ce taux enregistre une baisse entre 1998 et 2000.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où ils dépendent des saisies effectuées et donc des pratiques policières.

Dans le domaine des drogues de synthèse, sur les 3 491 échantillons collectés dans le cadre du Système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES), la MDMA est la molécule la plus souvent détectée. On la retrouve dans 74 % des échantillons sous forme de comprimés. L'analyse des résultats montre aussi que les substances réellement consommées ne correspondent pas à ce que laisserait entendre la dénomination des produits. Ainsi, si la MDMA est très majoritaire dans les échantillons achetés sous le label ecstasy, ceux-ci comportent fréquemment d'autres produits actifs, notamment des molécules médicamenteuses qui peuvent induire des conséquences sanitaires problématiques. Les dosages en produit actif sont aussi extrêmement disparates d'un comprimé à l'autre : parmi les échantillons contenant de la MDMA les doses vont de 1 mg par comprimé jusqu'à 427 mg. La plupart présente un dosage inférieur à 100 mg de MDMA.



Source : SINTES, OFDT.

## CONCLUSION

Actuellement, l'inventaire qu'il est possible d'effectuer sur le phénomène d'usage de drogues illicites est loin d'être exhaustif. Néanmoins, au cours des trois dernières

années, notre connaissance épidémiologique de la consommation de drogues illicites a sensiblement progressé, notamment par la mise en place d'un dispositif pérenne d'enquêtes en population générale.

Malgré ces avancées récentes, il reste beaucoup de lacunes à combler pour mieux décrire et analyser les usages les plus problématiques, l'ensemble des conséquences sanitaires que peuvent induire de telles consommations et la nature des produits consommés. Il y a pour les années à venir un véritable défi à relever : consolider et étendre nos connaissances en ces trois domaines afin d'être en mesure de mieux estimer l'enjeu de santé publique que représente ce phénomène.

## REMERCIEMENTS

Aux membres de l'équipe qui se sont particulièrement impliqués dans la rédaction du rapport « Drogues et Dépendances : indicateurs et tendances » : François Beck, Pierre-Yves Bello, Cristina Diaz-Gomez, Alain Labrousse, Stéphane Legleye, Hélène Martineau, Carine Mutatayi, Christophe Palle, Abdalla Toufik, Patrick Peretti-Watel ; au président du collège scientifique de l'observatoire : Claude Got.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] OFDT Observatoire français des drogues et des toxicomanies — Drogues et dépendances. *Indicateurs et tendances 2002*, Paris, OFDT, 2002, 368 p.
- [2] GUILBERT P., BAUDIER F. — *Baromètre santé 2000*. Paris : éditions CFES (à paraître).
- [3] CHOQUET M., LEDOUX S., HASSLER C. — Alcool, tabac, cannabis et autres drogues illicites parmi les élèves de collège et de lycée : ESPAD 1999 France, tome I, rapport OFDT (à paraître).
- [4] BECK F., LEGLEYE S., PERETTI-WATEL P. — Alcool, tabac, cannabis et autres drogues illicites parmi les élèves de collège et de lycée : ESPAD 1999 France, tome II, rapport OFDT, (à paraître).
- [5] BECK F., LEGLEYE S., PERETTI-WATEL P. — Regards sur la fin de l'adolescence : consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD 2000. Paris : OFDT, 2001, 220 p.
- [6] InVS (Institut de veille sanitaire), « Surveillance du Sida en France. Situation après deux ans d'interruption ». *BEH*, 2000, 38, 8 p.
- [7] TELLIER S. — La prise en charge des toxicomanes dans les structures sanitaires et sociales en novembre 1999. Paris : DREES, 2001, 47 p. (Document de travail n° 19).
- [8] OCRTIS Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants. *Usage et trafic de stupéfiants. Statistiques 2000*, Nanterre, ministère de l'Intérieur, OCRTIS, 2001 (à paraître).
- [9] BELLO P.-Y., TOUFIK A., GANDILHON M. — *Tendances récentes*, rapport TREND. Paris : OFDT, 2001, 167 p.
- [10] OEDT Observatoire européen des drogues et des toxicomanies — Rapport annuel 2000 sur l'état du phénomène de la drogue dans l'Union européenne, Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes, 2000, 50 p.
- [11] HIBELL B., ANDERSSON B., AHLSTROM S., BALAKIREVA O., BJARNASSON T., KOKKEVI A., MORGAN M. — The 1999 ESPAD report : Alcohol and Other Drug Use among Students in 30 European Countries. Stockholm : *CAN*, 2000, 362 p.

- [12] COSTES J.-M. — « Country report : France », *In* EMCDDA, Prevalence and Patterns of Problem Drug use for all European Union Member States. Final report. Luxembourg : Office for official publications of the european communities, 2002 (à paraître).
- [13] EMMANUELLI J. — Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques SIA-MOIS : description, analyse et mise en perspective des données de ventes officielles de seringues et de produits de substitution en France de 1996 à 1999 (2 tomes). Saint-Maurice : InVS (Institut de veille sanitaire), 2000, 55 + 93 p.

## DISCUSSION

**M. Claude JAFFIOL**

*Quelles données sociologiques sont disponibles chez les consommateurs de cannabis ? Avez-vous des informations précises sur l'incidence des rechutes après sevrage ? Quels sont les liens entre consommation de cannabis et criminalité ?*

Sur le premier point, il y aurait beaucoup à dire mais nous n'en n'avons pas le temps. On peut néanmoins globalement constater que la consommation de cannabis concerne tous les milieux sociaux. Il n'existe pas d'étude, en France, sur l'incidence des rechutes après sevrage de drogues illicites. Si l'on s'en tient à l'usage (et non pas aux questions liées au trafic), il n'existe pas de lien documenté entre la consommation de cannabis et la criminalité. Le seul domaine où cette question reste ouverte est celui de la sécurité routière. Actuellement (voir expertise collective de l'Inserm) la littérature internationale sur ce sujet ne permet pas de conclure à une relation causale entre consommation de cannabis et risque de survenue d'accidents de la route.

## La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues

### *Dopamine and addiction to drugs of abuse*

Jean-Pol TASSIN \*

#### RÉSUMÉ

*Des données récentes neurobiologiques ont permis de montrer que tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis...) augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structures cérébrales, dénommé « circuit de la récompense » qui définit à chaque instant l'état physique et psychique dans lequel se trouve l'individu. Les drogues, en modifiant la cinétique et l'amplitude de la production de dopamine, induisent une sensation de satisfaction. Cette dérégulation conduit le toxicomane à mémoriser artificiellement les événements associés à la prise de produit et à en devenir dépendant.*

MOTS-CLÉS : DOPAMINE. TROUBLES LIÉS SUBSTANCE TOXIQUE. NOYAU ACCUMBENS.

#### SUMMARY

*Recent neurobiological data have indicated that almost all drugs of abuse (amphetamine, cocaine, morphine, heroin, cannabis...) increase dopamine release in a sub-cortical structure, the nucleus accumbens. This nucleus is part of different cerebral structures, named « reward system » which constantly defines physical and mental states of an individual. Development of addiction would be due to the modification, by drugs of abuse, of the kinetic and the amplitude of dopamine release. Such a dysregulation would induce the addict to artificially memorize any event linked to the product consumption.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : DOPAMINE. SUBSTANCE-RELATED DISORDERS. NUCLEUS ACCUMBENS.

---

\* Directeur de recherches à l'Inserm, Collège de France, Inserm U.114-11, Place Marcelin Berthelot — 75231 Paris cedex 05. Email : [jean-pol.tassin@college-de-France.fr](mailto:jean-pol.tassin@college-de-France.fr).

*Tirés-à-part* : Professeur Jean-Pol TASSIN, à l'adresse ci-dessus.  
*Article reçu le 27 décembre 2001, accepté le 14 janvier 2002.*

## INTRODUCTION

Le cerveau constitue un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, puis les traduire en sorties comportementales ou psychiques. La grande variété des réponses comportementales nécessite que certains réseaux, et par conséquent certaines structures cérébrales, soient sélectionnés en fonction de chaque situation vécue par le sujet. Cette sélection est réalisée par un autre ensemble de neurones, modulateurs, superposé au premier circuit. Ces neurones modulateurs, minoritaires dans le système nerveux central puisqu'ils ne représentent que un pour cent des cinquante milliards de cellules présentes dans le cerveau, comprennent les neurones sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques. Dans cet ensemble, la dopamine tiendrait le rôle de modulateur final de l'essentiel des sorties motrices ou psychiques. C'est pourquoi une atteinte du système dopaminergique peut se traduire aussi bien par des troubles moteurs, comme dans le cas de la maladie de Parkinson, que psychiques, comme dans certaines psychoses telles que la schizophrénie.

Dans les mécanismes de dépendance, le système dopaminergique est aussi déterminant dans la mesure où il modifie le fonctionnement d'un ensemble neuronal particulier, le « circuit de la récompense » qui relaie toutes les informations externes et internes de l'organisme et permet au sujet de reconnaître l'existence de satisfactions potentielles de toutes sortes : nourriture, chaleur, plaisir sexuel, etc. Ce circuit de la récompense est en quelque sorte un « baromètre » qui indique à l'individu l'état physique et psychique dans lequel il se trouve ou va se trouver. Les neurones dopaminergiques ne font pas partie à proprement parler du circuit de la récompense, mais leur activation stimule ce circuit et provoque une sensation de satisfaction.

## LES DROGUES ET LEURS MODES D'ACTION

Le concept d'addiction à une substance est sans doute né avec l'héroïne, la morphine et les autres opiacés. Dans les années 80, les neurobiologistes considéraient ces produits comme les archétypes des substances toxicomanogènes. Les psychostimulants, comme l'amphétamine et la cocaïne, paraissaient appartenir à une autre classe, d'autant plus que leur mécanisme d'action, l'augmentation de la libération des catécholamines, était bien connu et considéré comme différent de celui des opiacés. Ce n'est qu'en 1988 que Di Chiara et Imperato montrèrent que tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme, comme l'amphétamine et la cocaïne, mais aussi comme l'héroïne, la morphine, le cannabis, la nicotine et l'alcool augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau *accumbens* [3]. Toutes stimulent donc, par ce biais, le « circuit de la récompense ». Notons cependant que les taux de libération de dopamine sont très différents selon les produits et, qui plus est, ne semblent pas correspondre à leurs potentiels addictifs respectifs.



Quoi qu'il en soit, cette observation a permis de proposer que les produits toxico-manogènes exercent, par des mécanismes initialement différents (portant sur la libération de neurotransmetteurs, sur leur recapture ou sur l'activité électrique des neurones) une action finale commune, la libération de dopamine, susceptible de déclencher une dépendance. Elle a aussi permis de conforter plusieurs indications cliniques selon lesquelles le potentiel de dépendance n'appartenait pas qu'aux produits mais pouvait aussi dépendre des consommateurs, certains d'entre eux, parmi les plus vulnérables, passant sans difficulté d'un produit à un autre. Cette vulnérabilité est évidemment un sujet de préoccupation et de recherche, les facteurs génétiques et environnementaux étant sans doute impliqués à des niveaux similaires.

Selon la définition donnée en 1981 par l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépendance est un « syndrome pour lequel la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements qui avaient auparavant une plus grande importance ». Bien qu'une telle dichotomie stricte ait pu être discutée, on distingue en général la dépendance physique, qui correspond à une réaction de l'organisme à l'absence de produit, de la dépendance psychique, qui a trait aux troubles de l'humeur. Alors que la première disparaît après quelques jours d'abstinence, la seconde peut subsister plusieurs années après l'arrêt de la consommation. L'état de dépendance apparaît progressivement avec la répétition des prises. Dans sa forme extrême, il se caractérise par un besoin impérieux du produit, qui pousse l'individu à sa recherche compulsive (« craving » pour les anglophones). On parle aussi d'addiction, mot anglo-saxon, lui-même issu d'un terme juridique de vieux français qui signifie devenir esclave pour rembourser ses dettes.

Bien que cette communauté d'action des différentes drogues toxico-manogènes sur les taux extracellulaires de dopamine ait indiscutablement apporté un éclairage nouveau à la compréhension des processus toxicomaniaques, les observations cliniques montrent clairement que chaque groupe de substances entraîne des effets qui lui sont propres. Il paraît donc raisonnable de tracer aussi les grandes lignes de leurs différences :

#### — **Les psychostimulants** (amphétamine, cocaïne)

Ces produits entraînent une augmentation extracellulaire très importante de dopamine et de noradrénaline par des mécanismes sensiblement différents ; les amphétamines chassent les catécholamines de leurs vésicules de stockage, la cocaïne en bloque la recapture. La conséquence probable de cette différence est, qu'à dose modérée, les effets de la cocaïne dépendent plus de l'état initial du sujet que les effets des amphétamines. Notons que la cocaïne, contrairement aux amphétamines, bloque aussi la recapture de sérotonine, ce qui crée vraisemblablement une synergie entre les trois monoamines. Enfin, bien qu'il soit généralement admis que la cocaïne agit en bloquant la recapture de dopamine, il a été montré récemment que des animaux dépourvus de système de recapture de dopamine — et donc théoriquement insensibles à la cocaïne — continuaient à

s'auto-administrer ce produit [13]. Ce genre d'expérience montre de toute évidence que l'effet de la cocaïne, et sans doute des autres psychostimulants, est dépendant d'autres actions pharmacologiques, en particulier de celle sur la recapture de noradrénaline.

Cliniquement, les augmentations de libération de catécholamines induisent, à doses faibles et modérées de psychostimulants, une disparition de la sensation de fatigue et une augmentation des facultés cognitives et, à doses fortes, des hallucinations et des délires. Le sevrage aux psychostimulants n'entraîne pas de dépendance physique mais une fatigue sans doute liée à la reconstitution des stocks de monoamines. La dépendance psychique est nette.

— **Les opiacés** (héroïne, morphine, codéine, etc.)

Les opiacés inhibent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques ( $\mu$ ) l'activité de neurones GABAergiques qui eux-mêmes limitent l'activité électrique des cellules dopaminergiques localisées dans une structure mésencéphalique où se trouvent leurs corps cellulaires, l'aire tegmentale ventrale [7]. Leur action est, dans une certaine mesure, plus « physiologique » que celle des psychostimulants. Contrairement à ces derniers, ils n'augmentent que faiblement les taux extracellulaires de dopamine. Cette augmentation n'est due qu'à une activation électrique des cellules dopaminergiques et non pas à une « chasse » ou à un blocage pharmacologique de la recapture du neurotransmetteur. Il existe aussi des récepteurs  $\mu$  dans le noyau *accumbens*. Leur rôle est encore mal connu mais il est probable qu'ils interviennent aussi dans les effets psychotropes des opiacés.

Un point essentiel vient de ce que les opiacés diminuent l'activité électrique des neurones noradrénergiques (toujours en agissant sur les récepteurs  $\mu$ ) [8]. Cette dernière caractéristique explique un effet clinique différent de celui des psychostimulants : une baisse des facultés de traitement des événements extérieurs avec, éventuellement, l'apparition de sommeil. Le sevrage déclenche une dépendance physique intense (tremblements, douleurs, diarrhées, sueurs...) liée à l'arrêt brutal de la stimulation excessive des récepteurs opiacés, périphériques et spinaux, sans rapport direct avec la sensation d'euphorie. Contrairement aux psychostimulants, les opiacés « n'épuisent » pas les neurones catécholaminergiques. Après quelques jours de sevrage, la dépendance physique s'estompe pour laisser la place à la dépendance psychique.

— **Les entactogènes** (MDMA (ecstasy), MDA, MBDB, 4-MTA etc.)

Ces produits sont intermédiaires entre les psychostimulants et les hallucinogènes [5]. Ils se caractérisent par une forte libération de sérotonine qui peut n'être associée qu'à une libération faible ou nulle de dopamine (MBDB, 4-MTA). Le potentiel de dépendance de ces produits semble peu important ; en revanche, les effets neurotoxiques, en particulier sur les neurones sérotoninergiques, sont plus

préoccupants. Cliniquement, on retrouve des baisses de la mémoire de travail chez les consommateurs réguliers et une période de récupération difficile dans les jours qui suivent la consommation, ce dernier phénomène n'étant pas sans rappeler l'effet des psychostimulants.

— **Le cannabis**

La molécule active est généralement considérée comme étant le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) bien qu'elle ne soit vraisemblablement pas la seule. Les récepteurs au THC se trouvent, entre autres, dans le mésencéphale, à proximité des neurones dopaminergiques et leur stimulation diminue la libération de GABA, ce qui contribue à une légère activation dopaminergique. C'est sans doute par ce mécanisme que les récepteurs au THC interviennent sur la motivation. Ce type de mécanisme est voisin de celui des opiacés mais avec une amplitude plus faible pour le cannabis. Des animaux ne possédant plus de récepteurs au THC se sont avérés ne plus s'auto-administrer la morphine [9], ce qui confirme l'existence de mécanismes voisins. Il semble simplement que les deux groupes de produits agissent « en parallèle » et non pas « en série ». Il existe aussi des récepteurs au THC dans l'hippocampe et le cervelet, deux régions susceptibles d'intervenir dans les fonctions de mémorisation et d'équilibre.

— **L'alcool**

Il amplifie les effets des psychotropes, en particulier le cannabis, les opiacés, les psychostimulants, les antidépresseurs et le  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB), un autre produit illicite dont le mode d'action n'est probablement pas très éloigné de celui de l'alcool. Il faut aussi noter que tous les antagonistes du récepteur NMDA entraînent des dépendances, comme le MK-801, la phencyclidine (PCP) ou la kétamine. Enfin, à fortes doses, l'alcool entraîne une dépendance physique et a des effets neurotoxiques.

## **LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE**

Comme nous l'avons déjà mentionné, comprendre le mécanisme d'action des drogues passe par la connaissance de l'existence des relations qui existent entre différentes structures du système nerveux central rassemblées sous le terme de « circuit de la récompense ». En 1954, deux chercheurs américains, Olds et Milner, avaient montré que si l'on place une électrode dans certaines zones précises du cerveau d'un rat, l'animal apprend à appuyer sur une pédale qui, parce qu'elle ferme un circuit électrique, entraîne une stimulation de la zone implantée [10]. Le rat s'autostimule ainsi sans interruption. A tel point que si on lui donne le choix entre cette pédale et une autre qui délivre de la nourriture, il choisit la stimulation électrique et s'impose un jeûne fatal. Olds a alors défini ce « circuit de la récompense » qui inclue les zones sensibles à ce type de stimulation et qui comprennent des structures limbiques, comme le noyau *accumbens*, le *septum*, l'amygdale, l'hippocampe et une structure corticale, le cortex préfrontal.

Les deux régions les plus sensibles à la stimulation étaient cependant l'hypothalamus et l'aire tegmentale ventrale. On peut comprendre le rôle crucial de l'hypothalamus dans les sensations de satisfaction lorsqu'on sait que ce centre nerveux est fortement impliqué dans les fonctions comme la faim, la soif ou la sexualité, fondamentales pour le maintien de l'espèce. Quant à l'aire tegmentale ventrale, son rôle, à l'époque, ne pouvait pas être expliqué de façon satisfaisante dans la mesure où ce n'est que dix ans plus tard qu'une équipe suédoise a montré que cette structure contenait les corps cellulaires des neurones dopaminergiques ascendants. On sait maintenant que c'est de l'aire tegmentale ventrale que partent les axones dopaminergiques qui innervent les structures du circuit de la récompense, à l'exception de l'hypothalamus. En fait, l'hypothalamus ne reçoit aucune information directe venant de l'extérieur. Ce qu'il reçoit est tout d'abord filtré et traité par ces structures limbiques ou corticales, qui sont en relation entre elles et qui toutes projettent vers l'hypothalamus. Cette dernière structure est donc vraisemblablement une des cibles finales du circuit de la récompense. L'hypothalamus renvoie néanmoins des projections vers l'aire tegmentale ventrale et peut ainsi, en quelque sorte, contrôler en retour l'activité des neurones dopaminergiques.

## **QUEL LIEN EXISTE-T-IL ENTRE LA DÉPENDANCE ET LA DOPAMINE ?**

Les drogues ou la stimulation électrique ne sont évidemment pas les seules conditions qui activent les neurones dopaminergiques. La libération de dopamine peut être obtenue par la seule présence d'une récompense, même inaccessible. Romo et Schultz ont montré que, chez le singe, le contact avec un morceau de pomme active les neurones de l'aire tegmentale ventrale [14]. Chez un chat habitué à son environnement, le même effet est obtenu par l'ouverture de la porte de l'animalerie, annonce de l'arrivée de la nourriture [6]. Cette activation des neurones libérant la dopamine s'accompagne d'un changement dans le comportement de l'animal, qui initie un mouvement destiné, selon toute vraisemblance, à atteindre la récompense. Dans ce dernier cas, les neurones libérant la dopamine sont devenus, par apprentissage, plus réactifs à la signification d'un signal qu'au signal lui-même. Par analogie, on peut supposer que l'homme constitue au fil des ans une chaîne de signifiants, analogue à une « rose des vents » des plaisirs, autour des neurones à dopamine. C'est, par exemple, un parfum qui évoquera une femme, associée elle-même à une satisfaction physique.

Les neurones à dopamine sont initialement activés par les caractéristiques primaires de la récompense, comme l'odeur, la forme, la texture. Ces divers traits sont progressivement associés à certains signaux de l'environnement. Après l'apprentissage, la seule présence de ces signaux active la libération de dopamine qui, en retour, permet de déclencher un comportement adapté à l'obtention de la récompense.

La dépendance peut s'expliquer si la drogue active artificiellement cette chaîne de signifiants. De fait, chez les rats, après l'injection d'opiacés ou de psychostimulants,

l'augmentation des taux de dopamine extracellulaire dans le noyau *accumbens* est corrélée avec le changement du comportement. L'animal explore son environnement de façon compulsive, activité locomotrice que l'on peut mesurer avec précision grâce à des cellules photo-électriques. Ce regain d'activité est-il lié à la satisfaction apportée par le produit comme on en a souvent émis l'hypothèse ? On peut plutôt considérer que la drogue, en activant la libération de dopamine, reproduit les signaux qui informent l'animal de l'existence d'une récompense. Le rat se met alors à la rechercher. Et l'effet se renforce au fil des prises. C'est ce que l'on appelle la sensibilisation comportementale, ou tolérance inverse, initialement mise en évidence par Tilson et Reich en 1973 [16]. La sensibilisation comportementale correspondrait ainsi à une augmentation progressive des associations entre certains éléments saillants de l'environnement et l'effet du produit. Un phénomène n'ayant, au bout du compte, que peu de liens avec la satisfaction apportée par la consommation de la drogue. En fait, Robinson et Berridge ont remis en cause le lien entre dopamine et plaisir [12]. Il faut, selon eux, dissocier la recherche de la drogue de la satisfaction qu'elle procure. Le toxicomane serait surtout affecté d'un désir exacerbé pour le produit, le plaisir qu'il en tire n'étant que secondaire. Il est vrai que la plupart des toxicomanes se plaignent de souffrir de leur besoin permanent de produit, alors que le plaisir ressenti est au mieux identique et souvent plus faible qu'à l'occasion des premières prises. Robinson et Berridge proposent que seule la recherche du produit soit sous le contrôle des neurones libérant la dopamine. Elle correspondrait à la sensibilisation comportementale observée chez l'animal. Quant au plaisir, il serait médié par d'autres voies nerveuses.

Mais ce sont sans doute les expériences de Schultz sur le singe [15] qui permettent le mieux de comprendre comment peut s'installer la dépendance.

Dans un premier temps, le singe reçoit une récompense de façon aléatoire sous la forme d'une petite quantité de jus de pomme, ce qui a pour effet d'activer ses neurones dopaminergiques.

Dans une seconde expérience, une petite lumière rouge s'allume une seconde avant l'arrivée de la récompense. Lorsque le singe a fait le lien entre l'allumage de la lampe et l'arrivée de la récompense, les neurones dopaminergiques sont activés non plus à l'occasion de la récompense mais lorsque la lampe rouge s'allume. La récompense par elle-même n'a alors plus d'effet sur l'activité des neurones dopaminergiques.

Troisième situation, la lumière s'allume sans être suivie de récompense. Dans ce dernier cas, l'activité des neurones dopaminergiques augmente toujours au moment de l'allumage de la lampe mais diminue au-dessous de son niveau initial au moment où la récompense aurait dû être reçue.

Ainsi dans une situation « naturelle », l'activité des neurones libérant la dopamine dépasse le niveau de base lorsque le signal précurseur apparaît, puis retourne au niveau initial au moment de la récompense. Si cette dernière n'est pas obtenue, l'activité neuronale descend au-dessous du niveau de base. Ce phénomène s'expliquerait, au plan neurobiologique, par l'absence de retour d'information vers les

neurones libérant la dopamine. Quand la récompense est obtenue, l'hypothalamus, dont on a vu qu'il joue un rôle central dans des fonctions comme la faim et la soif, enverrait un message d'activation en direction des neurones libérant la dopamine. Si la récompense attendue ne vient pas, l'absence de retour en provenance de l'hypothalamus entraînerait la baisse d'activité de ces mêmes neurones. On peut supposer que c'est cette baisse d'activité qui est associée au mal-être, elle-même en relation avec la dépendance psychique.

En situation normale, la fluctuation de l'activité des neurones libérant la dopamine à l'occasion d'une récompense se mesure en secondes. Les satisfactions naturelles sont assujetties à cette cinétique et ne la modifient pas. En revanche, les produits toxicomanogènes agissent directement sur les neurones libérant la dopamine, et cette action se compte en dizaines de minutes. La cinétique du phénomène est donc complètement perturbée par les drogues. Pendant la large fenêtre de temps durant laquelle les taux extracellulaires de dopamine sont artificiellement élevés, tous les événements de l'environnement ainsi que les sensations psychiques, sans discrimination, peuvent être associés à la récompense. Cette mémorisation des associations se maintient des mois, voire des années, rendant ainsi la dépendance psychique un processus à très long terme.

Il n'est pas exclu que des désordres mentaux en relation avec la dopamine, en particulier certaines dépressions, rendent plus sensibles à la dépendance. De fait, un grand nombre d'antidépresseurs agissent directement ou indirectement sur la libération de dopamine, mesurée principalement dans le noyau *accumbens*. Une partie des situations de dépendance ne serait ainsi, à bien des égards, que le reflet d'états dépressifs préexistants.

De fait, tous les individus qui utilisent de la drogue ne deviennent pas nécessairement dépendants. Il existe des vulnérabilités individuelles ou des processus de protection vis-à-vis de la toxicomanie qui, d'ailleurs, se retrouvent chez les animaux [11]. Une part est sans doute innée, la sensibilité aux drogues des neurones libérant la dopamine étant probablement différente d'une personne à l'autre. Mais la susceptibilité dépend aussi de l'histoire de l'individu, en particulier des situations plus ou moins conflictuelles qu'il a pu rencontrer au cours de son existence.

Signalons enfin que, même s'il est clair que la dopamine représente un élément fondamental dans les processus de dépendance, elle n'est pas la seule à intervenir. Par exemple, nous avons montré au laboratoire que l'augmentation de la libération de dopamine dans le noyau *accumbens* n'avait de conséquence comportementale que si certains neurones du lobe frontal du cortex étaient stimulés par un autre neuromédiateur, la noradrénaline [1, 2]. Qui plus est, les souris dépourvues par modification génique d'un sous-type de récepteur à la noradrénaline (alpha1b-adrénérique) perdent leur sensibilité non seulement aux psychostimulants mais aussi aux opiacés [4]. Comme nous l'avons déjà mentionné, il est probable que la place privilégiée de la dopamine dans les phénomènes de dépendance vient de ce qu'elle est le dernier maillon modulateur d'un grand nombre de comportements

fondamentaux dans la survie de l'espèce, le rôle d'autres grands systèmes modulateurs, tels que les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, ne devant pas être négligé.

## CONCLUSION

Avec la répétition des prises dans un environnement identique, la libération de dopamine augmente, et le lien qui soude la satisfaction ressentie aux conditions d'obtention du produit se consolide. La drogue et les conditions de sa prise deviennent alors la seule solution à toute tendance dépressive qui dépend de l'histoire de l'individu. C'est le caractère exclusif du recours à la drogue qui signe la dépendance, le toxicomane ayant progressivement éliminé toutes les autres solutions.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] BLANC G., TROVERO F., VEZINA P., HERVÉ D., GODEHEU A.M., GLOWINSKI J., TASSIN J.P. — Blockade of prefronto-cortical alpha1-adrenergic receptors prevents locomotor hyperactivity induced by sub-cortical D-amphetamine injection. *Eur. J. Neuroscience*, 1994, 6, 293-298.
- [2] DARRACQ L., BLANC G., GLOWINSKI J., TASSIN J.P. — Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 2729-2739.
- [3] DI CHIARA G., IMPERATO A. — Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 5274-5278.
- [4] DROUIN C., DARRACQ L., TROVERO F., BLANC G., GLOWINSKI J., COTECCHIA S., TASSIN J.P. — Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J. Neurosci.*, 2002, sous presse.
- [5] INSERM — Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. *Expertise collective*, 1998, Inserm, Paris.
- [6] JACOBS B.L. — Overview of the activity of brain monoaminergic neurons across the sleep-waking cycle. In *Sleep : neurotransmitters and neuromodulators*, A. Wauquier et al., (Eds.), New-York : Raven Press, 1985, 1-14.
- [7] JOHNSON S.W., NORTH R.A. — Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 483-488.
- [8] KORF J., BUNNEY B.S., AGHAJANIAN G.K. — Noradrenergic neurons : morphine inhibition of spontaneous activity. *Europ. J. Pharmacol.*, 1974, 25, 165-169.
- [9] LEDENT C., VALVERDE O., COSSU G., PETITET F., AUBERT J.F., BESLOT F., BOHME G.A., IMPERATO A., PEDRAZZINI T., ROQUES B.P., VASSART G., FRATTA W., PARMENTIER M. — Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*, 1999, 283, 401-404.
- [10] OLDS J., MILNER P.M. — *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, 47, 419.
- [11] PIAZZA P.V., DEMINIERE J.M., LE MOAL M., SIMON H. — Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*, 1989, 245, 1511-1513.
- [12] ROBINSON T.E., BERRIDGE K.C. — The neural basis of drug-craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.*, 1993, 18, 247-291.

- [13] ROCHA B.A., FUMAGALLI F., GAINETDINOV R.R., JONES S.R., ATOR R., GIROS B., MILLER G.W., CARON M.G. — Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neurosci.*, 1998, 1, 132-137.
- [14] ROMO R., SCHULTZ W. — Dopamine neurons of the monkey midbrain : contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements. *J. Neurophysiol.*, 1990, 63, 592-606.
- [15] SCHULTZ W., DAYAN P., MONTAGUE P.R. — A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 1997, 275, 1593-1599.
- [16] TILSON H.A., REICH R.H. — Prior drug experience and effects of amphetamine on schedule controlled behavior. *Pharmacol Biochem Behav*, 1973, 1, 129-32.
- [17] VEZINA P., BLANC G., GLOWINSKI J., TASSIN J.P. — Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine in prefrontocortical and subcortical dopamine terminal fields : effects of acute and repeated injections. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 261, 484-490.
- [18] WISE R.A. — Addictive drugs and brain stimulation reward. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1996, 19, 319-340.

## DISCUSSION

### M. Pierre RONDOT

*Si la dopamine détermine une dépendance, comment expliquer l'absence de tout signe de dépendance après arrêt d'un traitement par la L. DOPA chez des patients indûment traités par la L. DOPA pour un tremblement postural idiopathique ?*

Parce que les phénomènes de dépendance induits par les substances qui augmentent la libération de dopamine, comme les psychostimulants et les opiacés, sont beaucoup plus rares qu'on ne le pense généralement. Ainsi, une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis a montré que parmi 10 000 patients traités de façon chronique par des opiacés dans un but antalgique, 4 seulement sont devenus dépendants. Quant aux patients parkinsoniens, l'atteinte des voies dopaminergiques ascendantes les protège sans doute, au moins partiellement, des effets que pourrait avoir la L-DOPA sur leur système hédonique. Le rôle de la dopamine dans l'addiction reste néanmoins indiscutable. Récemment, un antidépresseur dont l'action est essentiellement dopaminergique a dû être retiré du marché à cause de ses effets addictifs. Il faut cependant noter que les patients qui l'ont utilisé étaient, par définition, déprimés et que la dépression est un facteur de vulnérabilité à la dépendance.

### M. Jean-Paul GIROUD

*Je crois qu'il est bon de préciser qu'il n'existe pas de dépendance à la morphine, à condition que celle-ci soit administrée dans des conditions très précises chez le sujet qui souffre, ce qui implique une évaluation qualitative et surtout quantitative de la douleur.*

Vous avez tout à fait raison, d'autant plus que les douleurs somatiques agissent, à l'inverse de la dépression et pour des raisons trop longues à développer ici, comme une protection vis-à-vis des phénomènes de dépendance. Il n'empêche que le caractère assez rare d'addictions dues à l'ingestion de substances psychoactives reste vrai, y compris chez



des sujets qui ne souffrent pas de douleurs somatiques. Je citerai à ce propos la remarque que m'a faite le professeur Pichot, qui n'a pas observé de dépendance à l'époque où les patients étaient traités par le laudanum.

**M. Jean-Didier VINCENT**

*Je suis étonné que vous fassiez mention du clivage dépendance physique/psychique. Je crois que ce dualisme n'a pas de valeur dans la compréhension des phénomènes « addictifs ». Qu'en pensez-vous ?*

Il peut en effet être nécessaire de rappeler qu'un phénomène psychique, quel qu'il soit, n'est que le résultat de processus cérébraux, eux-mêmes physiques. La distinction que j'ai faite, et que j'assume, vient de ce que dans le domaine de la dépendance deux phénomènes s'enchevêtrent, tout au moins en ce qui concerne les opiacés. Au cours de l'intoxication aux opiacés, la stimulation chronique des récepteurs entraîne leur désensibilisation et diminue la libération des endomorphines. Lors d'un arrêt brutal de la consommation, il n'y a plus de stimulation des récepteurs opiacés et l'organisme subit le syndrome de sevrage bien connu. Ce syndrome, cette dépendance physique, disparaît après quelques jours d'abstinence et, selon toute vraisemblance, n'a qu'un rôle mineur dans les rechutes que l'on observe après plusieurs semaines. Au contraire, la dépendance psychique est, comme j'ai essayé de le montrer, un lien avec un processus de mémorisation qui peut se maintenir plusieurs années. Même si la mémoire fait intervenir un processus organique, il s'agit d'une modification vicariante de plusieurs réseaux de neurones. En cela, la dépendance psychique est différente de la dépendance physique qui ne correspond qu'à l'inactivation temporaire d'un seul type de neurotransmission. Notons enfin que la dépendance physique n'est pas décrite pour les psychostimulants qui déclenchent pourtant une forte dépendance psychique, ce qui les rend particulièrement toxico-manogènes.

**M. Gabriel BLANCHER**

*Il a été dit que la dépendance à la morphine n'apparaît que dans une faible proportion des cas chez les sujets recevant cette drogue. En est-il de même pour les autres drogues et peut-on en donner une explication ? Peut-on en tirer des conclusions pour la prévention ?*

Il existe en effet, selon les individus, des facteurs de protection et des facteurs de vulnérabilité. Une meilleure connaissance de ces facteurs représente le thème de recherche d'un grand nombre d'équipes internationales. Ces facteurs ne dépendent pas du produit ingéré mais de l'individu, son patrimoine génétique et son histoire personnelle étant probablement impliqués. Cette variabilité se retrouve chez les animaux y compris parmi des souris génétiquement homogènes. On sait par ailleurs que le stress représente une source de vulnérabilité à la dépendance particulièrement efficace puisqu'il est possible de rendre dépendants des animaux initialement non répondeurs à condition de les stresser. Ce phénomène peut s'expliquer lorsque l'on sait que les neurones noradrénergiques et dopaminergiques sont particulièrement sensibles au stress et que ces deux ensembles cellulaires sont les cibles privilégiées des produits toxicomanogènes. En ce qui concerne la prévention, il n'est pas encore possible de prévoir, avant la consommation, si un individu sera ou non sensible. Il n'empêche qu'il paraît logique, dans une optique de traitement de la toxicomanie, d'éviter autant que possible de soumettre les toxicomanes à des situations anxiogènes.



## Mécanismes neurobiologiques de la dépendance : implication de la sérotonine

### Serotonin involvement in drug dependence

Michel HAMON \*

#### RÉSUMÉ

*Aussi bien chez l'animal que chez l'homme, de nombreuses données convergentes montrent que le système sérotoninergique central est impliqué dans le comportement de self-contrôle, un tonus sérotoninergique anormalement bas étant souvent associé à l'impulsivité, voire l'auto et l'hétéro-agressivité. Or l'administration répétée de drogues addictogènes comme la cocaïne conduit à une diminution de ce tonus, contribuant par conséquent à la perte de contrôle qui caractérise la recherche irrésistible de drogue chez le toxicomane. En fait, l'étude approfondie de la neurotransmission sérotoninergique centrale suite à la prise répétée de cocaïne et d'autres substances addictogènes révèle à des modifications induites par des psychotropes qui, au contraire, élèvent le tonus sérotoninergique, comme par exemple les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la « recapture » de la sérotonine. C'est d'ailleurs très probablement en stimulant la neurotransmission sérotoninergique cérébrale que ces composés renforcent la capacité du sujet à refréner ses pulsions, et donc à diminuer son désir et sa consommation de drogue. Comme l'attestent plusieurs études convergentes, des ligands de certains récepteurs de la sérotonine, en association avec des produits diminuant le caractère appétitif renforçant des drogues (comme par exemple des antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes), pourraient présenter un intérêt pour la mise au point d'une nouvelle stratégie d'aide thérapeutique au sevrage chez les toxicomanes.*

MOTS-CLÉS : TROUBLES LIÉS SUBSTANCE TOXIQUE. AUTO-ADMINISTRATION. ANTIDÉPRESSEURS. SÉROTONINE. COMPORTEMENT IMPULSIF.

#### SUMMARY

*Numerous data in both animals and humans have shown that the serotonergic system in brain plays a key role in self-control behaviour, as a low serotonergic tone is well known to be frequently associated with impulsivity, auto- and hetero-aggressive behaviour. Interestingly, repeated administration of addictive drugs such as cocaine actually induces a*

\* INSERM U 288, CHU Pitié-Salpêtrière, 91 boulevard de l'Hôpital — 75634 Paris cedex 13.

Tirés-à-part : Docteur Michel HAMON, à l'adresse ci-dessus.

Article reçu le 8 janvier 2002, accepté le 14 janvier 2002.

*decrease in the brain serotonergic tone, thereby promoting the loss of self-control which characterizes drug craving in dependent subjects. Indeed, extensive neurobiological studies showed that changes in central serotonergic neurotransmission caused by chronic treatment with cocaine and other addictive drugs are in fact opposite to those produced by drugs which enhance serotonergic neurotransmission such as selective serotonin reuptake inhibitors. Accordingly, the latter effect very probably accounts for the capacity of these antidepressants to promote autoinhibition, and reduce both craving and consumption of drugs. On this basis, it can be proposed that the combination of selected serotonin receptor ligands with substances having the capacity to reduce the reinforcing appetitive properties of drugs of abuse (such as cannabinoid receptor antagonists) might be a novel therapeutic approach of withdrawal in addicted subjects.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : SUBSTANCE-RELATED DISORDERS. ANTIDEPRESSIVE AGENTS. SEROTONIN. IMPULSIVE BEHAVIOR.

## INTRODUCTION

Les nombreuses études consacrées aux mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'action des drogues addictogènes ont mis en avant le rôle clé de la dopamine, dans la mesure où aussi bien la cocaïne, l'héroïne que le cannabis se sont révélés capables d'activer le même système neuronal dopaminergique central, à savoir celui qui est issu des neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale et se projette dans le noyau *accumbens*. Ce système est mis en jeu lors du comportement d'autostimulation par lequel l'animal se stimule directement, à l'aide d'une électrode implantée, pour obtenir un renforcement positif. En d'autres termes, cette voie dopaminergique qui part de l'aire tegmentale ventrale et aboutit au noyau *accumbens* est très certainement à l'origine de la sensation de plaisir intense que recherchent les toxicomanes en réponse à la prise de drogues.

Cependant, cette voie n'est pas isolée dans le système nerveux central, mais en interaction et sous le contrôle de nombreux autres circuits neuronaux. Par ailleurs, aussi bien la cocaïne, l'héroïne que le cannabis n'agissent pas seulement sur la dopamine, mais affectent aussi, directement ou indirectement, d'autres neuromédiateurs. Parmi ceux-ci, la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) joue un rôle important pour plusieurs raisons. Tout d'abord, si l'on considère la cocaïne par exemple, qui augmente la concentration extracellulaire de la dopamine dans le noyau *accumbens* parce qu'elle inhibe la recapture de ce neuromédiateur, on doit rappeler que cette drogue est en fait trois fois plus puissante pour inhiber la recapture de la 5-HT que celle de la dopamine [1] ; par cette action directe sur les neurones sérotoninergiques [2], elle augmente également la concentration extracellulaire de 5-HT dans le cerveau [3]. Ensuite, on doit souligner que lorsque la « cible dopaminergique » de la cocaïne, c'est-à-dire le transporteur de la dopamine (DAT) en charge de la recapture de ce neuromédiateur, n'est pas exprimée du fait de l'invalidation de son gène par recombinaison homologue, les souris mutantes correspondantes, appelées DAT<sup>-/-</sup>, réagissent toujours à l'action de la cocaïne,

notamment par le comportement de préférence de place qui traduit le renforcement positif qu'exerce cette drogue sur l'animal ; ce n'est que lorsque non seulement cette cible, mais également le transporteur (5-HTT) de la 5-HT n'est pas exprimé (chez les souris « double knock-out » DAT<sup>-/-</sup>, 5-HTT<sup>-/-</sup>) que la cocaïne perd son action appétitive, à l'origine de la dépendance [4]. En fait, la 5-HT est une composante clé du comportement de dépendance aux drogues parce qu'elle joue un rôle majeur dans la capacité de « réfréner l'envie », et donc de renforcer l'auto-inhibition vis-à-vis d'une pulsion, comme par exemple la recherche de drogue chez le toxicomane. Dans cette brève revue, sont présentées quelques-unes des données qui montrent que la dépendance aux drogues est associée à un déficit dans la neurotransmission sérotoninergique centrale et que les traitements qui facilitent cette neurotransmission peuvent réduire le besoin de drogue ou « craving », qui est l'expression même de la dépendance.

## LE SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE CENTRAL

Dans le système nerveux central, la 5-HT est synthétisée exclusivement dans les neurones sérotoninergiques dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux du raphé, au niveau de la zone médiane du bulbe mésentencéphale. De ces corps cellulaires partent des axones à nombreuses collatérales dont les terminaisons se répartissent de façon diffuse dans l'ensemble du névraxe. De ce fait, la 5-HT peut être libérée dans pratiquement toutes les structures cérébrales, et ainsi moduler tel ou tel circuit impliqué dans le contrôle de fonctions aussi diverses que le rythme veille-sommeil, la prise alimentaire, la thermorégulation, la nociception, et dans des comportements comme par exemple le comportement sexuel, l'impulsivité, l'agressivité. Ces actions multiples sont sous-tendues par de nombreux types de récepteurs différents, avec, pour chacun d'eux, une distribution cérébrale, un profil pharmacologique et un couplage fonctionnel tout à fait spécifiques [5].

Parmi ces récepteurs, les types 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B/1D</sub> sont exprimés non seulement sur les cibles postsynaptiques des projections sérotoninergiques mais aussi par les neurones sérotoninergiques eux-mêmes. On parle alors d'autorécepteurs. Ainsi, les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont localisés dans la membrane plasmique des corps cellulaires et des dendrites des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, et leur stimulation freine l'activité électrique de ces neurones. Les autorécepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, situés sur les terminaisons axonales de ces neurones, sont à l'origine d'une diminution de la libération présynaptique de la 5-HT lorsqu'ils sont stimulés par un agoniste. Comme la 5-HT endogène peut elle-même stimuler ces autorécepteurs, ces derniers sont les composants clés d'un mécanisme de régulation homéostatique en rétro-action, un excès de 5-HT extracellulaire pouvant ralentir à la fois l'activité électrique des neurones sérotoninergiques et la libération de leur neurotransmetteur à partir des terminaisons axonales, évitant ainsi un emballement du système.

Dans certaines conditions, ces autorécepteurs peuvent subir des altérations fonctionnelles qui traduisent un phénomène de désensibilisation. C'est notamment le cas chez le rat lors d'un traitement chronique avec un antidépresseur inhibiteur sélectif de la « recapture » de la 5-HT « Selective Serotonin Reuptake inhibitors » (SSRIs), comme la fluoxétine ou la paroxétine [6], ou encore chez la souris knock-out qui n'exprime pas le transporteur de la 5-HT, et qui peut, par conséquent, être considérée comme un modèle de traitement à vie par un tel antidépresseur [7]. De fait, comme attendu de la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, le rétrocontrôle inhibiteur qu'exerce normalement la 5-HT sur l'activité électrique des neurones qui la produisent est fortement diminué, voire supprimé, ce qui conduit à une facilitation de la neurotransmission sérotoninergique. L'action antidépressive des SSRIs est très probablement liée à ce phénomène puisqu'ils s'opposent ainsi au déficit de neurotransmission sérotoninergique qui caractérise très souvent la dépression [8]. Par ailleurs, une autre action comportementale associée à une élévation du tonus sérotoninergique central est l'accroissement de la capacité d'attendre une récompense, c'est-à-dire une diminution de l'impulsivité, chez l'animal traité par les SSRIs [9, 10]. Chez l'homme, des effets semblables des SSRIs ont été rapportés [11, 12]. La relation causale entre le comportement d'auto-inhibition (ou self-contrôle) et un niveau élevé de transmission sérotoninergique centrale est aujourd'hui parfaitement établie dans la mesure où de nombreuses études ont montré qu'au contraire, une diminution du tonus sérotoninergique cérébral conduit à une exacerbation des comportements impulsifs, hétéro- et/ou autoagressifs aussi bien chez l'animal que chez l'homme [13-16].

## **EFFETS DES DROGUES SUR LE SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE CENTRAL**

Au contraire des antidépresseurs de type SSRI qui désensibilisent les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans le raphé [6], l'administration chronique de cocaïne provoque, chez l'animal, leur hypersensibilité, conduisant à un renforcement de l'influence rétro-inhibitrice de la 5-HT sur la neurotransmission sérotoninergique centrale [17, 18]. En fait, cette adaptation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> s'inscrit dans un ensemble de modifications fonctionnelles qui traduisent toutes une diminution du tonus sérotoninergique central en réponse à une imprégnation chronique par la cocaïne ou d'autres psychostimulants addictogènes. Ainsi, chez le rat, l'administration de cocaïne à raison de deux fois la dose de 15 mg/kg (i.p.) par jour pendant 7 jours réduit l'élévation de la sécrétion d'ACTH et de corticostérone qui survient normalement en réponse à un agoniste direct ou indirect des récepteurs de la 5-HT [19, 20]. De plus, une diminution persistante de la synthèse et des taux tissulaires de 5-HT a été rapportée, notamment dans le cortex frontal, à la suite d'un traitement du même type [21, 22], ainsi qu'après l'administration répétée d'un autre psychostimulant addictogène, la méthamphétamine (2 mg/kg/jour pendant 20 jours) [23]. Chez l'homme, l'addiction à la méthamphétamine conduit aussi à une déplétion de 5-HT

dans le cortex orbito-frontal [24], et les réponses hormonales (sécrétion de prolactine et de cortisol) à l'administration orale de fenfluramine sont significativement diminuées chez certains sujets héroïnomanes par rapport à celles régulièrement observées chez des sujets sains [25]. De plus, la mesure des taux de 5-HT et de son métabolite, l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), dans les tissus cérébraux *post-mortem* de sujets héroïnomanes morts d'overdose, montre des modifications tout à fait caractéristiques d'un ralentissement du renouvellement de ce neuromédiateur, en particulier dans le *striatum* et dans les zones frontale, temporale et cingulaire du cortex cérébral [26]. De façon générale, les modifications de la neurotransmission sérotoninergique centrale consécutives à la prise chronique d'agents toxicomanogènes s'apparentent à celles que l'on peut observer chez certains sujets déprimés [27], et sont diamétralement opposées à celles induites par les antidépresseurs, en particulier les SSRIs. D'ailleurs, tandis que les SSRIs inhibent *in vivo* la recapture de la 5-HT, la cocaïne en administration chronique, aussi bien chez le rat [18] que chez l'homme [28, 29], l'augmente dans de nombreuses aires cérébrales, contribuant à diminuer les concentrations synaptiques de 5-HT et donc le tonus sérotoninergique cérébral. Enfin, certains récepteurs trop peu stimulés du fait de taux extracellulaires anormalement bas de 5-HT peuvent s'adapter et présenter un état d'hypersensibilité vis-à-vis de l'indolamine, voire une densité accrue (« *up regulation* »), en réponse à l'exposition chronique à la cocaïne. C'est notamment le cas des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans le cortex cérébral [30, 31]. Curieusement cependant, c'est au contraire une baisse de la densité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques, dans l'hypothalamus et le gyrus dentelé de l'hippocampe, qui a été rapportée chez le rat à la suite de l'administration répétée de cocaïne (15 mg/kg i.p., trois fois par jour) pendant 2 semaines [32].

Bien qu'aucune explication véritablement convaincante ne puisse être apportée aujourd'hui quant aux mécanismes responsables de ces adaptations des récepteurs, il convient de souligner qu'elles sont tout à fait symétriques de celles généralement induites par l'administration chronique d'antidépresseurs. De fait, ces derniers, au contraire, diminuent le niveau d'expression et/ou la fonctionnalité des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> corticaux, et augmentent ceux des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques, en particulier dans l'hippocampe [33]. Enfin, en aval des récepteurs, les réponses aux substances neuroactives concernent notamment la prolifération des cellules granulaires du gyrus dentelé de l'hippocampe, et une opposition entre les agents addictogènes (qui inhibent ce processus) et les antidépresseurs (qui le stimulent) est également patente à ce niveau [34].

## MODULATIONS DU SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE CENTRAL ET ADDICTION — VERS UNE PHARMACOTHÉRAPIE DES DÉPENDANCES

De façon schématique, au moins pour ce qui concerne la neurotransmission sérotoninergique centrale, les données de la littérature qui viennent d'être résumées montrent que les drogues (en particulier les psychostimulants comme la cocaïne)

provoquent des modifications à long terme qui sont tout à fait opposées à celles induites par les antidépresseurs. Tandis que les SSRI élèvent le tonus sérotoninergique cérébral, au contraire les drogues addictogènes le diminuent, contribuant à réduire les capacités de « self-contrôle » du sujet [9-16], et permettant l'expression de comportements impulsifs voire agressifs associés à la recherche irréprouvable de drogue (« craving ») chez le sujet dépendant. Si effectivement la neurotransmission sérotoninergique centrale joue un rôle dans ces comportements, il devrait alors être possible de les contrôler en la modifiant à l'aide d'agents pharmacologiques appropriés. De fait, on a pu montrer que des composés qui diminuent encore plus le tonus sérotoninergique cérébral augmentent le « craving » et la consommation de drogues chez l'homme, ainsi que leur auto-administration chez le rat [35]. Au contraire, chez le rongeur, dans des situations expérimentales appropriées, la prise volontaire et les effets comportementaux de drogues addictogènes telles la cocaïne, l'amphétamine et la morphine sont significativement diminués par l'administration de tryptophane (pour augmenter la synthèse de la 5-HT) [36, 37] ou d'antidépresseurs de type SSRI comme la fluoxétine [38-40]. De même chez l'homme, cet antidépresseur et également la sertraline, tous deux bien connus pour élever le tonus sérotoninergique, se sont révélés capables, dans plusieurs essais cliniques, y compris chez des sujets sous méthadone, de diminuer à la fois le « craving » et la consommation de drogues chez des cocaïnomanes [41-43]. Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés, et des études « en double aveugle » sur un nombre plus élevé de sujets restent à faire pour démontrer l'efficacité de ces traitements au long cours.

Aujourd'hui, le développement des connaissances sur les multiples récepteurs de la 5-HT incite plutôt à envisager une thérapeutique basée sur l'utilisation de ligands sélectifs de certains d'entre eux. De fait, des résultats convergents chez l'animal ont montré que des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> [44], et des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> [45], entre autres, peuvent réduire l'appétence pour la cocaïne et la consommation volontaire de cette drogue. Si ces résultats se confirmaient chez l'homme, une nouvelle approche thérapeutique de l'addiction pourrait être développée. Elle pourrait combiner à la fois une élévation du tonus sérotoninergique central ciblée sur certains récepteurs en vue de renforcer la capacité du sujet à réfréner son désir de drogue, et une diminution du pouvoir appétitif renforçant de celle-ci par le blocage d'autres récepteurs clés. A cet égard, la récente mise en évidence de l'efficacité d'un antagoniste des récepteurs CB1 des cannabinoïdes à diminuer l'auto-administration et les effets de l'héroïne chez l'animal [46], laisse à penser que l'association d'un tel composé avec un agent sérotoninergique pourrait constituer un traitement particulièrement efficace de l'addiction à certaines drogues.

## REMERCIEMENTS

L'auteur remercie la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie pour son soutien (Contrat n° 99D06).



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] RITZ M.C., CONOE E.J., KUHAH M.J. — Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters : a structure-activity study. *Life Sci.*, 1990, 46, 635-645.
- [2] REITH M.E.A., SHERSHEN H., ALLEN D.L., LAJTHA A. — A portion of [<sup>3</sup>H]cocaine binding in brain is associated with serotonergic neurons. *Mol. Pharmacol.*, 1983, 23, 600-606.
- [3] LI M.-Y., YAN Q.-S., COFFEY L.L., REITH M.E.A. — Extracellular dopamine, norepinephrine, and serotonin in the nucleus accumbens of freely moving rats during intracerebral dialysis with cocaine and other monoamine uptake blockers. *J. Neurochem.*, 1996, 66, 559-568.
- [4] SORA I., HALL F.S., ANDREWS A.M., ITOKAWA M., LI X.F., WEI H.-B., WICHEMS C., LESCH K.-P., MURPHY D.L., UHL G.R. — Molecular mechanisms of cocaine reward : combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 5300-5305.
- [5] BARNES N.M., SHARP T. — A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 1999, 38, 1083-1152.
- [6] LE POUL E., BONI C., HANOUN N., LAPORTE A.-M., LAARIS N., CHAUVEAU J., HAMON M., LANFUMEY L. — Differential adaptation of brain 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetine. *Neuropharmacology*, 2000, 39, 110-122.
- [7] FABRE V., BEAUFOUR C., EVRARD A., RIOUX A., HANOUN N., LESCH K.-P., MURPHY D.L., LANFUMEY L., HAMON M., MARTRES M.P. — Altered expression and functions of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, 12, 2299-2310.
- [8] STALEY J.K., MALISON R.T., INNIS R.B. — Imaging of the serotonergic system : interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol. Psychiatry*, 1998, 44, 534-549.
- [9] BIZOT J.C., THIEBOT M.H., LE BIHAN C., SOUBRIÉ P., SIMON P. — Effects of imipramine-like drugs and serotonin uptake blockers on delay of reward in rats. Possible implication in the behavioral mechanism of action of antidepressants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988, 246, 1144-1151.
- [10] BIZOT J.C., LE BIHAN C., PUECH A., HAMON M., THIEBOT M.H. — Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology*, 1999, 146, 400-412.
- [11] MURPHY D.L., PIGOTT T.A., GRADY T.A., BROOCKS A., ALTEMUS M. — Neuropharmacological investigations on brain serotonin subsystem functions in obsessive-compulsive disorder. In : Serotonin, CNS receptors and brain function, Bradley P.B., Handley S.L., Cooper S.J., Key B.J., Barnes N.M., Coote J.H., eds, Pergamon Press, Oxford, 1992, pp. 271-285.
- [12] LOPEZ-IBOR J.J. Jr — Serotonin and psychiatric disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1992, 7 (Suppl.2), 5-11.
- [13] LINNOILA M., VIRKKUNEN M., STEIN M., NUPTIAL A., RIPON R., GOODWIN F.K. — Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci.*, 1983, 33, 2609-2614.
- [14] CHIAVEGATTO S., DAWSON V.L., MAMOUNAS L.A., KOLIATSOS V.E., DAWSON T.M., NELSON R.J. — Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 1277-1281.
- [15] DOLAN M., ANDERSON I.M., DEAKIN J.F.W. — Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br. J. Psychiatry*, 2001, 178, 352-359.

- [16] FAIRBANKS L.A., MELEGA W.P., JORGENSEN M.J., KAPLAN J.R., MCGUIRE M.T. — Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24, 370-378.
- [17] CUNNINGHAM K.A., PARIS J.M., GOEDERS N.E. — Serotonin neurotransmission in cocaine sensitization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 654, 117-127.
- [18] CUNNINGHAM K.A., PARIS J.M., GOEDERS N.E. — Chronic cocaine enhances serotonin autoregulation and serotonin uptake binding. *Synapse*, 1992, 11, 112-123.
- [19] LEVY A.D., LI Q., VAN De Kar L.D. — Repeated cocaine exposure inhibits the adrenocorticotrophic hormone response to the serotonin releaser d-fenfluramine and the 5-HT<sub>1A</sub> agonist, 8-OH-DPAT. *Neuropharmacology*, 1994, 33, 335-342.
- [20] BAUMANN M.H., BECKETTS K.M., ROTHMAN R.B. — Evidence for alterations in presynaptic serotonergic function during withdrawal from chronic cocaine in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 282, 87-93.
- [21] BAUMANN M.H., RALEY T.J., PARTILLA J.S., ROTHMAN R.B. — Biosynthesis of dopamine and serotonin in the rat brain after repeated cocaine injections : a microdissection mapping study. *Synapse*, 1993, 14, 40-50.
- [22] EGAN M.F., WING L., LI R., KIRCH D.G., WYATT R.J. — Effects of chronic cocaine treatment on rat brain : long-term reduction in frontal cortical serotonin. *Biol. Psychiatry*, 1994, 36, 637-640.
- [23] YAMAMURA T., HISHIDA S., HATAKE K., TANIGUCHI T., OUCHI H. — Effects of methamphetamine and ethanol on learning and brain neurotransmitters in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1992, 42, 389-400.
- [24] WILSON J.M., KALASINSKY K.S., LEVEY A.I., BERGERON C., REIBER G., ANTHONY R.M., SCHMUNK G.A., SHANNAK K., HAYCOCK J.W., KISH S.J. — Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nature Med.*, 1996, 2, 699-703.
- [25] GERRA G., FERTONANI G., TAGLIAVINI P., ZAIMOVIC A., DELSIGNORE R., MAESTRI D., AVANZINI P., CACCAVARI R., BRAMBILLA F. — Serotonin function in detoxified heroin abusers : prolactin and cortisol responses to fenfluramine challenge. *Psychiatry Res.*, 1995, 58, 153-160.
- [26] KISH S.J., KALASINSKY K.S., DERKACH P., SCHMUNK G.A., GUTTMAN M., ANG L., ADAMS V., FURUKAWA Y., HAYCOCK J.W. — Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24, 561-567.
- [27] O'KEANE V., DINAN G.T. — Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression : evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1009-1015.
- [28] JACOBSEN L.K., STALEY J.K., MALISON R.T., ZOGHBI S.S., SEIBYL J.P., KOSTEN T.R., INNIS R.B. — Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 1134-1140.
- [29] MASH D.C., STALEY J.K., IZENWASSER S., BASILE M., RUTTENBER A.J. — Serotonin transporters upregulate with chronic cocaine use. *J. Chem. Neuroanat.*, 2000, 20, 271-280.
- [30] DARMANI N.A., MARTIN B.R., GLENNON R.A. — Repeated administration of low doses of cocaine enhances the sensitivity of 5-HT<sub>2</sub> receptor function. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1992, 41, 519-527.
- [31] BAUMANN M.H., BROCKINGTON A.M., ROTHMAN R.B. — Withdrawal from chronic cocaine enhances behavioral sensitivity to the 5-HT<sub>2/1C</sub> agonist DOI. *Biol. Psychiatry*, 1993, 34, 576-577.
- [32] PERRET G., SCHLUGER J., UNTERWALD E.M., KREUTER J., HO A., KREEK M.J. — Downregulation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in rat hypothalamus and dentate gyrus after « binge » pattern cocaine administration. *Synapse*, 1998, 30, 1-6.

- [33] HAMON M. — Rôle des récepteurs sérotoninergiques dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. In : Données biochimiques actuelles sur les syndromes dépressifs. Zarifian E., ed., *Actualités médicales internationales — Psychiatrie*, 1996, 186, 5-14.
- [34] DUMAN R.S., MALBERG J., NAKAGAWA S. — Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, 299, 401-407.
- [35] SMITH J.E., SHULTZ K., CO C., GOEDERS N.E., DWORKIN S.I. — Effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the nucleus accumbens on rat intravenous morphine self-administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1987, 26, 607-612.
- [36] CARROLL M.E., LAC S.T., ASCENCIO M., KRAHG R. — Intravenous cocaine self-administration in rats is reduced by dietary L-tryptophan. *Psychopharmacology*, 1990, 100, 293-300.
- [37] MOLINA P.E., AHMED N., GATLEY J., VOLKOW N.D., ABUMRAD N.N. — L-tryptophan attenuation of the dopaminergic and behavioral responses to cocaine. *Life Sci.*, 2001, 69, 1897-1906.
- [38] CARROLL M.E., LAC S.T., ASCENCIO M., KRAHG R. — Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1990, 35, 237-244.
- [39] PELTIER R., SCHENK S. — Effects of serotonergic manipulations on cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 1993, 110, 390-394.
- [40] CICCOCIOPO R. — The role of serotonin in craving : from basic research to human studies. *Alcohol Alcohol.*, 1999, 34, 244-253.
- [41] POLLACK M.H., ROSENBAUM J.F. — Fluoxetine treatment of cocaine abuse in heroin addicts. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1991, 52, 31-33.
- [42] KOSTEN T.A., KOSTEN T.R., GAWIN F.H., GORDON L.T., HOGAN I., KLEBER H.D. — An open trial of sertraline for cocaine abuse. *Am. J. Addict.*, 1992, 1, 349-353.
- [43] KLEBER H.D. — Pharmacotherapy, current and potential, for the treatment of cocaine dependence. *Clin. Neuropharmacol.*, 1995, 18 (Suppl.1), S96-S109.
- [44] PARSONS L.H., WEISS F., KOOB G.F. — Serotonin<sub>1B</sub> receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 10078-10089.
- [45] MCMILLEN B.A., JONES E.A., HILL L.J., WILLIAMS H.L., BJÖRK A., MYERS R.D. — Amperozide, a 5-HT<sub>2</sub> antagonist, attenuates craving for cocaine by rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1993, 46, 125-129.
- [46] NAVARRO M., CARRERA M.R.A., FRATTA W., VALVERDE O., COSSU G., FATTORE L., CHOWEN J.A., GOMEZ R., DEL ARCO I., VILLANUA M.A., MALDONADO R., KOOB G.F., RODRIGUEZ DE FONSECA F. — Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 5344-5350.

## DISCUSSION

### M. Claude DREUX

*Quels sont les effets de la cocaïne (et autres drogues) sur le transporteur membranaire de la sérotonine ? Existe-t-il des données sur les effets des inhibiteurs « spécifiques » de la recapture de la sérotonine sur les phénomènes de dépendance à la cocaïne et aux opiacés ?*

Bien que la cocaïne soit elle-même un inhibiteur du transporteur plasmique responsable de la recapture de la sérotonine, ses effets dans les conditions d'un traitement chronique (prises répétées) sont, curieusement, opposés à ceux des antidépresseurs inhibiteurs

sélectifs de ce processus comme le Prozac® ou le Deroxat®. De fait, ces antidépresseurs maintiennent leur capacité d'inhiber le transporteur (voire diminuent son expression) pendant toute la durée du traitement, alors qu'on observe au contraire une augmentation compensatrice de la densité de ce transporteur suite à la prise répétée de cocaïne. Chez l'homme, des études *post mortem* chez des sujets toxicomanes décédés d'une overdose ont clairement démontré ce phénomène. Ainsi, l'augmentation de recapture de sérotonine qui en résulte contribue à diminuer le tonus sérotoninergique cérébral, et, par conséquent, la capacité du sujet à réfréner son envie de drogue. Puisqu'un lien existe entre un tonus sérotoninergique central bas et l'impulsivité, la perte du self-contrôle, *a contrario* on peut s'attendre à ce que des traitements qui élèvent ce tonus renforcent la capacité du sujet à « résister » au besoin de drogue, le rendent moins dépendant en quelque sorte. C'est effectivement ce qui a été rapporté dans des essais contrôlés sur des toxicomanes traités avec des antidépresseurs sérotoninergiques de type Prozac® ou Deroxat®. Leur consommation de drogue diminue sous antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine. Cependant, tous les toxicomanes ne répondent pas à ces traitements, et il reste à définir le ou les phénotypes et les génotypes des répondeurs *versus* les non répondeurs pour envisager une éventuelle thérapeutique de la dépendance avec ce type d'antidépresseurs.

#### M. Pierre GODEAU

*Que se passe-t-il en cas d'hyperproduction chronique de sérotonine (tumeur carcinoïde par exemple) et après suppression du site de production (chirurgie) ?*

En fait, la sérotonine périphérique ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, et n'influence donc pas *a priori* les fonctions cérébrales. On peut donc s'attendre à ce qu'une hyperproduction de sérotonine au niveau entérique n'ait aucune conséquence sur le comportement de dépendance aux drogues, mais encore faudrait-il le démontrer. Dans le cas de la douleur migraineuse, qui a bien évidemment une composante cérébrale, on a rapporté le blocage des crises chez un sujet atteint d'une tumeur carcinoïde du grêle produisant une forte quantité de sérotonine, et leur réapparition suite à l'ablation chirurgicale de la tumeur. Cet exemple, qui n'a bien sûr qu'un lointain rapport avec votre question, est juste pour dire que tant que l'étude n'a pas été faite, il faut se garder d'y répondre de façon définitive. En l'occurrence, votre question est tout à fait intéressante, et les éléments de réponse que je vous ai apportés à la lumière de l'existence de la barrière hémato-encéphalique doivent être considérés comme provisoires tant que des études contrôlées n'ont pas été effectivement réalisées chez ce type de patients.

#### M. Raymond HOUDARD

*En même temps que le système de récompense, on a décrit un système d'aversion. Existe-t-il, comme pour le système de récompense, un neurotransmetteur spécifique ?*

Je vous remercie vivement pour cette question qui me permet de compléter mon exposé, évidemment trop court sur le sujet. En plus des mécanismes dont j'ai parlé il existe en effet des données extrêmement convaincantes en faveur de l'existence de systèmes « opposants » au système de récompense, qui pourraient jouer un rôle clé dans le phénomène de dépendance. C'est ainsi que, comme quelques autres molécules neuroactives, le neuro-peptide cholécystokinine est considéré aujourd'hui comme un anti-opioïde, qui s'oppose

aux effets renforçants (appétitifs) de la morphine et de l'héroïne. Lors d'un traitement chronique avec un opioïde, on constate un accroissement progressif de l'activité des systèmes à cholécystokinine, de telle sorte que les effets de l'opioïde diminuent ; c'est ainsi que l'on explique le phénomène de tolérance. A l'arrêt du traitement par l'opioïde, il y a un déséquilibre entre le système opioïde qui n'est plus activé, et le système anti-opioïde, à cholécystokinine, qui lui l'est toujours, et à un niveau élevé. Le cerveau est alors sous l'influence prépondérante du système anti-opioïde, et donc dépendant de l'opioïde pour retrouver son équilibre fonctionnel. Le syndrome de manque au moment du sevrage pourrait ainsi résulter de l'influence prépondérante du système anti-opioïde. Parmi les arguments en faveur de l'intervention de tels systèmes « opposants », on a pu montrer que la tolérance et la dépendance vis-à-vis des opiacés sont à la fois retardées et diminuées lorsqu'un antagoniste des récepteurs de la cholécystokinine est administré en même temps que ces drogues.



## Données neurobiologiques récentes sur le cannabis

### *Recent neurobiological data on cannabis*

Jean COSTENTIN \*

#### RÉSUMÉ

*L'inquiétante croissance de l'usage du cannabis suscite un regain d'intérêt pour les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent ses activités diverses et en particulier toxicomaniaques, intrinsèques ou croisées avec d'autres drogues, ainsi que sur les méfaits qui en découlent. On décrit ici les éléments qui authentifient chez l'animal une dépendance psychique commune à toutes les drogues, une dépendance physique, laquelle servait jusqu'à maintenant à qualifier les « drogues dures », effet incitatif que paraît exercer le cannabis vis-à-vis de l'usage d'autres drogues, en particulier de l'héroïne. Enfin seront envisagées les relations étroites qu'entretient le cannabis avec la schizophrénie. Nombre de ces données récentes, loin de relativiser la toxicité psychique du cannabis, soulignent au contraire sa dangerosité potentielle.*

**MOTS-CLÉS :** CANNABIS. HÉROÏNODÉPENDANCE. TROUBLES LIÉS SUBSTANCE TOXIQUE. SCHIZOPHRÉNIE.

#### SUMMARY

*The alarming increase in cannabis abuse has triggered a renewed interest in the neurobiological mechanisms which underlie its effects, particularly as regards its addictive properties either intrinsic or when crossed with other narcotics as well as its subsequent damage. We here report an evaluation of experimental data which reveal in animals a psychological dependence, common to all addictive drugs ; a physical dependence, which is considered up to now as the characteristic of « hard addictive drugs » ; the incentive effect that cannabis should exert on the inclination to abuse other addictive drugs, especially heroin ; and finally the close relationships which seem to exist between cannabis and schizophrenia. Most of these recent data are far from reassuring as regards cannabis psychotoxicity. Furthermore they underline its potential danger and prompt increased caution.*

**KEY-WORDS (INDEX MEDICUS) :** CANNABIS. HEROINDEPENDENCE. SUBSTANCE-RELATED DISORDERS. SCHIZOPHRENIA.

\* Correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Unité de Neuropsychopharmacologie, UMR 6036 CNRS, Faculté de Médecine et Pharmacie, 22 Bd Gambetta — 76183 Rouen cedex 1.

*Tirés-à-part :* Professeur Jean COSTENTIN, à l'adresse ci-dessus.

*Article reçu le 31 décembre 2001, accepté le 14 janvier 2002.*

## INTRODUCTION

Le cannabis était utilisé en Chine, il y a 5 000 ans, comme une panacée. Depuis lors, on en trouve l'usage dans diverses indications diversement justifiées, voire manifestement erronées (paludisme par exemple). Ces usages reculèrent au rythme de l'avènement, dans ces indications, de molécules de synthèse aux effets plus spécifiques et plus puissants. Le constat d'une dépendance consacra son déclin et conduisit à sa prohibition (convention de Genève de 1925).

L'accroissement actuel de la consommation de cannabis, qualifiée d'irrésistible en raison de la faiblesse des dispositifs qui devraient la contenir, le propulse sur le devant de la scène. Pour en relativiser les dangers on se réfère à l'usage fréquent qui est fait, dans des sociétés sans alcool, de produits faiblement dosés en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), le principe actif majeur du cannabis. Pourtant l'environnement dans notre pays est à divers égards différent.

TABEAU 1. — Le cannabis au cours du temps

- 3 000 ans avant J.C., en Chine :  
description d'usages thérapeutiques (justifiés ou fantaisistes) ;
- XIX<sup>e</sup> siècle : regain d'intérêt thérapeutique ;
- XX<sup>e</sup> siècle : le déclin ;
- 1925 : sa prohibition ;
- 1964 : découverte du delta-9-tétrahydrocannabinol, son principe actif majeur ;
- 1988 : clonage du récepteur CB<sub>1</sub> ;
- 1992 : l'anandamide : l'éthanolamide de l'acide arachidonique, considéré comme le ligand endogène de CB<sub>1</sub> ;
- 1993 : clonage du récepteur CB<sub>2</sub> ;
- 1995 : sélection d'un antagoniste CB<sub>1</sub>, le SR 141 716A ;
- 1999 : création d'une lignée de souris privées du récepteur CB<sub>1</sub>.

Parmi les nombreuses questions que soulève la toxicomanie au cannabis nous focaliserons notre propos sur les éléments qui authentifient chez l'animal la dépendance psychique ainsi que la dépendance physique à cette drogue ; nous évoquerons les relations qui pourraient relier l'usage du cannabis à celui de l'héroïne, ainsi que celles pouvant exister entre le cannabis et la schizophrénie.

## DÉPENDANCES PSYCHIQUE ET PHYSIQUE AU CANNABIS

Les deux degrés de pharmacodépendance, psychique et physique, sont désormais expérimentalement établis chez l'animal.

L'épreuve de « préférence de place conditionnée » repose sur le fait que l'animal développe une attirance ou au contraire une répulsion pour un environnement dans



lequel il a préalablement éprouvé respectivement un état de plaisir (effet appétitif) ou au contraire un état d'inconfort, de désagrément, (effet aversif). Dans cette épreuve, et contre toute attente, des aversions de place sous THC ont été constatées chez le Rat [1, 2] et chez la Souris [3]. Cette aversion de place étant prévenue par l'antagoniste de référence des récepteurs CB<sub>1</sub>, le SR 141716. L'existence d'effets dysphoriques pourrait expliquer ce résultat inattendu. Le choix des doses aurait pu être inadéquat, comme le suggère le fait que le recours à de faibles doses de THC a permis à Lepore et coll. [4] de mettre en évidence, chez la Souris, une préférence de place.

Le fait d'administrer du THC préalablement aux administrations qui ont été ensuite pratiquées lors du conditionnement a permis de révéler une préférence de place conditionnée pour une dose faible de THC [5]. L'administration préalable pourrait avoir créé une tolérance aux effets aversifs, donnant ultérieurement libre cours aux effets appétitifs. Également chez la Souris, Martelotta et coll. [6] ont pu mettre en évidence l'auto-administration d'un agoniste CB<sub>1</sub>, le WIN 55-212-2.

Le cannabis, à l'instar de toutes les drogues, accroît l'activité électrique des neurones dopaminergiques qui prennent naissance dans l'aire de *tegmentum* ventral du mésencéphale et qui se projettent en particulier sur le noyau *accumbens* ou le cortex préfrontal. Il agit ce faisant en stimulant des récepteurs CB<sub>1</sub> [7]. Cet effet du THC est partagé par d'autres agonistes directs des récepteurs CB<sub>1</sub>. L'accroissement de la libération de dopamine, dans la coque (« shell ») du noyau *accumbens* et dans le cortex préfrontal, est un maillon essentiel du « système de récompense » [8, 9]. Ceci apparente la dopamine à l'amine du plaisir [10].

Lors du sevrage du THC, l'activité électrique spontanée des neurones dopaminergiques méso-accumbiques se trouve très diminuée, ce qui correspond à une anhédonie [11]. La survenue de manifestations somatiques lors du sevrage d'une drogue, spontanée ou précipitée par un antagoniste, est le critère jusqu'à maintenant habituel qui permet de classer celle-ci parmi les « drogues dures », donnant lieu à dépendance physique.

Les manifestations cliniques du sevrage chez les consommateurs de cannabis ne sont pas prononcées, sans doute du fait d'une grande rémanence du THC dans l'organisme, en relation avec l'important stockage dans les lipides que permet sa grande lipophilie et la lente libération de ceux-ci. Ainsi les récepteurs CB<sub>1</sub> ne connaissent pas d'arrêt brutal de leur stimulation. Pourtant des manifestations de sevrage ont été détectées chez des fumeurs de cannabis [12-14] ; il s'agit d'anxiété, d'irritabilité, d'anorexie, de gastralgies....

L'avènement d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub>, le SR 141 716, a permis de lever brutalement la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub> opérée par le THC, déterminant chez le Rat [15-17], chez la Souris [18], ou chez le Chien [19], des manifestations de sevrage. Elles diffèrent de celles de l'anandamide (le dérivé éthanolamide de l'acide arachidonique, qui apparaît comme un ligand endogène des récepteurs CB<sub>1</sub>), qui sont plus discrètes.

A l'arrêt d'une administration chronique aux rats d'un agoniste CB<sub>1</sub> de synthèse, (le WIN 55212-2), survient un syndrome de sevrage, comportant des mouvements d'ébrouement et des frottements de la face. Il n'est alors pas besoin d'administrer un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> (tel le SR 141 716) pour que ces manifestations apparaissent [20]. Le syndrome d'abstinence au HU210 (agoniste CB<sub>1</sub>) précipité par un antagoniste CB<sub>1</sub> (le SR 141 716) s'accompagne d'une libération marquée du Corticotropin Releasing Factor (CRF), et de manifestations d'anxiété à l'identique de ce qui est observé avec d'autres drogues [21]. Les auteurs en concluent que les cannabinoïdes induisent au long cours des processus neuro-adaptatifs qui peuvent engendrer une vulnérabilité à d'autres drogues.

## **RELATION ENTRE LA DÉPENDANCE AU CANNABIS ET CELLE À D'AUTRES DROGUES**

Le blocage des récepteurs CB<sub>1</sub>, par le SR 141 716, s'oppose à l'établissement de la préférence de place qu'aurait dû induire la cocaïne [2]. Pourtant tous les effets appétitifs de la cocaïne ne semblent pas passer par les récepteurs CB<sub>1</sub> puisque les souris privées de ces récepteurs (« knock out CB<sub>1</sub> = CB<sub>1</sub><sup>-/-</sup> = délétion du gène codant ce récepteur) manifestent une préférence de place en réponse à la cocaïne [22] et continuent de s'auto-administrer celle-ci.

Chez le Rat, le blocage des récepteurs CB<sub>1</sub> par le SR 141 716 diminue la consommation de sucre et d'alcool [23, 24]. A l'opposé la stimulation de ces récepteurs accroît l'appétence pour les boissons alcoolisées (la bière chez le Rat) [25]).

Les relations avec les systèmes opioïdériques sont particulièrement importantes à considérer pour expliquer le fait que la grande majorité des toxicomanes à l'héroïne ont été préalablement des utilisateurs du cannabis.

Le blocage des récepteurs CB<sub>1</sub> inhibe le comportement de préférence de place conditionné par la morphine [2].

Tanda et coll. [9] ont constaté que le THC et l'héroïne exercent des effets similaires sur la transmission dopaminergique mésolimbique, *via* la mise en jeu de récepteurs opioïdes de type mu ( $\mu_1$ ). Ceci fait dire aux auteurs que si leurs résultats ne constituent pas la preuve directe d'une relation de causalité entre la consommation de cannabis et celle d'héroïne, ils sont néanmoins en accord avec cette possibilité.

Les souris dépourvues de récepteurs CB<sub>1</sub> ne s'auto-administrent plus de morphine. En revanche, elles continuent de s'auto-administrer de la cocaïne, comme on l'a dit, ainsi que de l'amphétamine et de la nicotine [26].

Chez ces mêmes souris CB<sub>1</sub><sup>-/-</sup> la morphine n'induit plus de libération de dopamine dans le noyau *accumbens* [27] ; ses effets analgésiques persistent ; une tolérance à ceux-ci peut toujours se développer à la faveur d'administrations répétées, mais l'auto-administration de morphine est très notablement diminuée. L'intensité du syndrome d'abstinence à la morphine, précipité par la naloxone, est significativement diminuée sur 7 des 9 expressions explorées [28]. Cette importante étude

souligne que l'administration au long cours d'un antagoniste CB<sub>1</sub>, mimant en cela ce qui est observé chez les souris privées de ce récepteur, pourrait être un moyen de prévention d'une dépendance aux opiacés...

Manifestant encore les relations qui existent entre les systèmes cannabinoïdiques et les systèmes endorphinergiques, Navarro et coll. [29] ont constaté que chez le Rat rendu dépendant à la morphine l'antagoniste CB<sub>1</sub>, le SR 141 716, induisait un syndrome de sevrage. De plus, chez le rat rendu dépendant aux cannabinoïdes par des administrations répétées d'un agoniste CB<sub>1</sub>, (le HU210), l'antagoniste préférentiel des récepteurs opioïdes, de type mu, la naloxone, induit un syndrome qui ressemble à celui du sevrage morphinique.

Chez les souris CB<sub>1</sub><sup>-/-</sup>, on n'observe pas la sensibilisation aux effets excitomoteurs de la morphine, qui se développe à la faveur d'administrations répétées chez les souris normales, CB<sub>1</sub><sup>+/+</sup> [28, 27]. Ce phénomène de sensibilisation, c'est-à-dire d'accroissement progressif de la réponse locomotrice en réponse à une même dose de drogue, est l'opposé d'une tolérance. Il s'observe avec divers agents toxicomano-gènes. Gorriti et coll. [30] ont constaté que l'administration chronique de THC induisait une sensibilisation aux effets psychomoteurs de l'amphétamine chez le Rat.

Dans le même esprit il a été montré que l'administration semi-chronique d'un agoniste CB<sub>1</sub> de synthèse (le WIN 55212-2), modifiait considérablement les effets de l'héroïne. Alors que celle-ci suscitait, chez les rats témoins, une catalepsie (équivalent du syndrome extrapyramidal humain), elle induisait au contraire chez les animaux prétraités par le WIN une hyperactivité locomotrice et des stéréotypies [31].

L'intrication des systèmes cannabinoïdiques et endorphinergiques, révélée par ces expériences récentes, sans encore accéder au niveau de la certitude, donne une base mécanistique au constat que la plupart des héroïnomanes ont préalablement abusé du cannabis. Selon une métaphore empruntée à la teinturerie, le cannabis mordancerait la fibre sur laquelle l'héroïne se fixerait avec une plus grande facilité. Le THC préparerait le toxicomane à percevoir d'emblée, et sur un mode accentué, le « plaisir » qu'il éprouve lors des premiers usages d'héroïne, conduisant à leur répétition, avec l'extrême détérioration qui en résulte.

## **RELATIONS ENTRE LE CANNABIS ET LA SCHIZOPHRÉNIE**

Les effets psychotropes du cannabis sont variés, ils empruntent pour plusieurs d'entre eux au registre des expressions psychotiques. Parmi les principaux effets caractérisés, citons : une euphorie aiguë, une discordance idéique, une désorientation temporelle, de possibles hallucinations, des troubles de la coordination, des perturbations de la mémoire opérationnelle, des modifications des temps de réaction, une diminution de l'attention sélective, des perturbations de la formation des concepts [32-34]. Il existe donc diverses similitudes avec la schizophrénie.

Le fait qu'un nombre important d'usagers du cannabis développe des manifestations psychotiques aiguës, bien identifiées dans les classifications internationales des maladies mentales (DSM-IV, CIM 10) ainsi qu'une enquête française montrant que 36 % des schizophrènes hospitalisés étaient ou avaient été dépendants au cannabis, redoublent l'intérêt de rechercher le lien pouvant exister entre cannabis et schizophrénie.

A l'hypothèse qui prévalait dans les années 70, d'une psychose cannabique intrinsèque [35-40], alors que la schizophrénie demeurerait au plan neurobiologique complètement mystérieuse, tend désormais à se substituer un modèle dans lequel le schizophrène manifesterait une appétence particulière pour le cannabis. Celui-ci corrigerait les manifestations déficitaires de la maladie, (anhédonisme, dysthymie, cataplexie...) en relançant l'activité du système dopaminergique mésocortical, l'hypoactivité de celui-ci étant la conséquence tardive (à l'adolescence et au-delà) d'un trouble neuro-développemental, dont les prémices seraient pergravidiques.

La consommation de cannabis ayant aussi pour effet d'activer le système dopaminergique mésolimbique déterminerait alors des manifestations positives de la schizophrénie, décompensant un état latent, ou aggravant les troubles, ou créant une résistance aux traitements antipsychotiques [41]. « L'ivresse cannabique » survient pour de fortes doses de THC (300-500 µg/kg), soit environ dix « joints » (i.e. cigarettes associant au tabac ou bien la marijuana = « herbe », correspondant aux feuilles, tiges et sommités fleuries séchées, soit la résine de la plante = « shit »). Cela peut correspondre à un nombre moindre de « joints » quand ils sont confectionnés avec des produits « surdosés » en THC, hélas désormais disponibles. Cette « ivresse » est en fait une expérience psychotique transitoire, comportant une dissociation de la pensée, des convictions délirantes, des illusions et hallucinations. En fonction des manifestations prévalentes, des formes où domine l'excitation, des formes délirantes, des formes pseudo-autistiques ont été distinguées [42].

Plusieurs études montrent sans ambiguïté que l'abus du cannabis précède l'apparition de la schizophrénie [41-46].

Dans une étude longitudinale de 45 000 conscrits suédois, Andreasson et coll. [47] ont montré que le risque de développer une schizophrénie était six fois plus élevé chez les sujets qui avaient fumé plus de cinquante fois du cannabis. Il a été établi très récemment en outre une relation entre l'usage de drogues, dont le cannabis, qui prédomine dans le sexe masculin, et le mauvais pronostic de la schizophrénie [48].

Il existe quelques substrats neurobiologiques à ces interrelations morbides, en fonction des interactions mises en évidence entre la transmission dopaminergique (pierre angulaire du processus psychotique) et les systèmes endocannabinoïdiques/anandamidergiques [49, 50]. On notera encore qu'il existe chez les schizophrènes une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique, précurseur de l'anandamide [51] et que le taux de ce dernier est anormalement élevé dans le liquide céphalo-rachidien des schizophrènes [52].

## CONCLUSION

L'adolescence et les quelques années qui la suivent constituent une étape très sensible, critique, de la vie de tout Homme. Elle comporte des recherches, des incertitudes, des prises de repères, il s'y contracte des habitudes ; c'est le temps fort de la formation aux activités manuelles et intellectuelles, de la culture, des examens, des concours ; c'est l'heure où se structure, s'affirme la personnalité, où s'effectuent des choix déterminants, où le besoin de transgression des interdits ou simplement de désobéissance est fort, où l'esprit grégaire se développe, où l'adhésion aux modes s'opère, où la sexualité se découvre et s'assouvit souvent, dans le contexte des MST ; c'est la période où hélas, chez un à deux pour cent des individus, se démasque la schizophrénie ; c'est aussi celui des ravages opérés par les accidents de la circulation, des crises existentielles, des suicides, de la découverte et parfois de la submersion dans les drogues ; bref, c'est la période où les espoirs le disputent aux dangers.

Dans cette tranche d'âge la propension à expérimenter le cannabis a littéralement explosé au cours des vingt ans écoulés. Les pouvoirs publics n'ont pas su empêcher sa diffusion et les interrogations concernant sa dangerosité sont évidemment d'une actualité brûlante. Elles ont suscité diverses études visant à y répondre.

Nous avons analysé ici les données qui en sont issues pour répondre aux quelques questions que nous souhaitions considérer. Avec des particularités de diverses natures, il apparaît ainsi que le cannabis :

- suscite une dépendance psychique, ce qui est une caractéristique commune à toutes les drogues. Présente chez l'homme, elle n'a pas été très facile à révéler chez le rongeur, en raison du choix des doses et d'effets aversifs qui ne s'effacent qu'après plusieurs administrations ;
- suscite une dépendance physique, qui a été jusqu'alors le critère servant à caractériser les « drogues dures ». Elle est discrète en raison de la longue rémanence du THC dans l'organisme, assurée par son stockage dans les éléments lipidiques. Elle est prouvée chez l'animal en la précipitant par l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> ;
- entretient avec les systèmes endorphiniques (opioïdes endogènes) des relations étroites qui incitent à croire que le passage du cannabis à l'héroïne n'est pas fortuit ; ce premier constituant une voie d'accès privilégiée à cette dernière ;
- apparaît en embuscade sur le terrain prémorbide de la schizophrénie ; objet d'une appétence redoublée, il donne alors lieu à un usage répété qui précipiterait la décompensation de la maladie.

Ces données, jointes à d'autres non examinées ici, loin de relativiser la psychotoxicité du cannabis le parent de tous les attributs d'une drogue. Elles soulignent qu'il existe désormais des arguments reliant son usage à celui de l'héroïne ; tandis que d'autres montrent les connivences qui relient cet usage à la schizophrénie. Ces

données sont en contradiction flagrante avec le discours lénifiant que tiennent ceux qui, pour s'attacher la considération de la jeunesse (« jeunisme »), prennent le risque en prônant la libre circulation du cannabis de mettre davantage cette jeunesse en danger.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHEER J.F., KENDALL D.A., MARSDEN C.A. — Cannabinoid receptors and reward in the rat : a conditioned place preference study. *Psychopharmacol.*, 2000, 151, 25-30.
- [2] CHAPERON F., SOUBRIÉ P., PUECH A.J., THIÉBOT M.H. — Involvement of central cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacol.*, 1998, 135, 324-332.
- [3] HUTCHESON D.M., TZAVARA E.T., SMADJA C., VALJEANT E., ROQUES B.P., HANOUNE J., MALDONADO R. — Behavioral and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Brit. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1567-1577.
- [4] LEPORE M., VOREL S.R., LOWINSON J., GARDNER E.L. — Conditioned place preference induced by delta-9-tetrahydrocannabinol = comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sci.*, 1995, 56, 2073-2080.
- [5] VALJEANT E., MALDONADO R. — A behavioral model to reveal place preference to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacol.*, 2000, 147, 436-438.
- [6] MARTELOT M.C., COSSU G., FATTORE L., GESSA G.L., FRATTA W. — Self administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-21 in drug naive mice. *Neuroscience*, 1998, 85, 327-330.
- [7] FRENCH E.D. — Delta-9-tetrahydrocannabinol excites rat ventral tegmental area dopaminergic neurons through activation of cannabinoid CB<sub>1</sub> but not opioid receptor. *Neurosci. Lett.*, 1997, 226, 159-162.
- [8] CHEN J., PARADES W., LI J., SMITH D., LOWINSON J., GARDNER E.L. — Delta-9-tetrahydrocannabinol produces naloxone blockade enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats, as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacol.*, 1990, 102, 156-162.
- [9] TANDA G., PONTIERI F.E., DI CHIARA G. — Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopaminergic transmission by a common  $\mu$ 1 opioid receptor mechanism. *Science*, 1997, 276, 2048-2050.
- [10] COSTENTIN J. — Dopamine, amine du plaisir. In L'anhédonie. Ed. M.-L. Bourgeois. Masson ed., 1999, 97-116.
- [11] DIANA M., MELIS M., MUNTONI A.L., GESSA G.L. — Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, 95, 10269-10273.
- [12] HANEY M., WARD A.S., COMER S.D., FOLTIN R.W., FISCHMAN M.W. — Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacol.*, 1999, 141, 395-404.
- [13] KOURI E.M., POPE H.G., LUKAS S.E. — Changes in aggressive behavior during withdrawal from long term marijuana. *Psychopharmacol.*, 1999, 143, 302-308.
- [14] CROWLEY T.J., MACDONALD M.J., WITHMORE E.A., MIKULICH S.K. — Cannabis dependence, withdrawal and reinforcing effects among adolescent with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.*, 1998, 50, 27-37.

- [15] TSOU PATRICK S., WALKER J.M. — Physical withdrawal in rats tolerant to delta-9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 280, R13-R15.
- [16] ACETO M.D., SCATES S.M., LOWE J.A., MARTIN B.R. — Dependence studies on delta 9 tetra hydrocannabinol / Studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 278, 1290-1295.
- [17] BEARDSLEY P.M., MARTIN B.R. — Effects of the CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR 141 716A, after delta-9-tetrahydrocannabinol withdrawal. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 387, 47-53.
- [18] COOK S.A., LOWE J.A., MARTIN B.R. — CB<sub>1</sub> receptor antagonist precipitates withdrawal in mice chronically exposed to delta-9-tetrahydrocannabinol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 285, 1150-1156.
- [19] LICHTMAN A.H., WILEY J.L., LAVECCHIA K.L., NEVIASER S.T., ARTHUR D.B., MARTIN B.R. — Effects of SR 141716 A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 357, 139-148.
- [20] ACETO M.D., SCATES S.M., MARTIN B.R. — Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid WIN 55212-2. *European J. Pharmacol.*, 2001, 416, 75-81.
- [21] RODRIGUEZ DE FONSECA F., CARRERA M.R.A., NAVARRO M., KOOB G.B., WEISS F. — Activation of corticotrophin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 1997, 276, 2050-2054.
- [22] MARTIN M., LEDENT C., PARMENTIER M., MALDONADO R., VALVERDE O. - Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB<sub>1</sub> knock-out mice. *Europ. J. Pharmacol.*, 2000, 12, 4038-4046.
- [23] ARNONE M., MARUANI J., CHAPERON F., THIEBOT M.H., PONCELET M., SOUBRIÉ P., LEFUR G. — Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141 1716, an antagonist of central cannabinoid (CB<sub>1</sub>) receptors. *Psychopharmacol.*, 1997, 132, 104-106.
- [24] GALLATTE J.E., SAHAROV T., MALLET P.E., MCGREGOR J.S. — Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor agonist. *European J. Pharmacol.*, 1999, 370, 233-240.
- [25] FREEDLAND S.J., SHARPE A.L., SAMSON H.H., PORRINO L.J. — Effects of SR 141 716A on ethanol and sucrose self administration. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2001, 25, [2], 277-282.
- [26] COSSU G., LEDENT C., FATTORE L., IMPERATO A.K., BÖHME G.A., PARMENTIER M., FRATTA W. — Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Res.*, 2001, 118, [1], 61-65.
- [27] MASCIA M.S., OBINU M.C., LEDENT C., PARMENTIER M., BÖHME G.A., IMPERATO A., FRATTA W. — Lack of morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor knock-out-mice. *European J. Pharmacol.*, 1999, 383, R1-R2.
- [28] LEDENT C., VALVERDE O., COSSU G., PETITET F., AUBERT J.F., BESLOT F. BÖHME G.A., IMPERATO A., PEDRAZZINO T., ROQUES B.P., VASSART G., FRATTA W., PARMENTIER M. — Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB<sub>1</sub> receptor knockout mice. *Science*, 1999, 283, 401-404.
- [29] NAVARRO M. et coll. — CB<sub>1</sub> Cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine dependent rats. *NeuroReport*, 1998, 9, 3397-3402.
- [30] GORRITI M.A., RODRIGUEZ DE FONSECA F., NAVARRO M., PALOMO T. — Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. *European J. Pharmacol.*, 1999, 365, 133-142.
- [31] PONTIERI F.E., MONNAZZI P., SCONTRINI A., BUTTARELLI F.R. — Behavioral sensitization to heroin by cannabinoid pre-treatment in the rat. *European J. Pharmacol.*, 2001, 421, R1-R3.

- [32] ABOOD M.E., MARTIN B.R. — Neurobiology of marijuana use. *Trends in Pharmacological Science*, 1992, 13, 202-207.
- [33] SKOSNIK P.D., SPATZ-GLENN L., PARK S. — Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophrenia Res.*, 2001, 48, 83-92.
- [34] FLETCHER J.P. et coll. — Cognitive correlates of long term cannabis use in Costa Rican men. *Arch. Gen. Psych.*, 1996, 53, 11, 1051-1057.
- [35] CHOPRA G.S., SMITH J.W. — Psychotic reactions following cannabis use in east indians. *Arch. Gen. Psych.*, 1974, 30, 24-27.
- [36] BEAUBRUN M.H., KNIGHT F. — Psychiatric assessment of 30 chronic users of cannabis and 30 matched controls. *Am. J. Psychiat.*, 1973, 130, 309-311.
- [37] BOWMAN M., PIHL R.O. — Psychological effects of chronic heavy use. A controlled study, of intellectual functioning in chronic users of high potency cannabis. *Psychopharm.*, 1972, 29, 159-170.
- [38] HALIKAS J.A., GOODWIN D.W., GUZE S.B. — Marijuana use and psychiatric illness. *Arch. Gen. Psy.*, 1972, 27, 162-165.
- [39] NEGRETE J.C. — Psychological adverse effects of cannabis smoking : a tentative classification. *Can. Med. Assess. J.*, 1973, 108, 195-202.
- [40] SPENCER D.J. — Cannabis induced psychosis. *Brit. J. Addict.*, 1970, 65, 369-372.
- [41] LINSZEN D.H., DINGEMANS P.M., LENION M.E. — Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch. Gen. Psych.*, 1994, 51, 4, 273-279.
- [42] Expertise collective — Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé — Synthèse et recommandations. *Ed. INSERM*, 2001.
- [43] BREakey W.R., GOODELL H., LORENZ P.C., MC. HUGH P.R. — Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychol. Med.*, 1974, 4, 255-261.
- [44] CASPARI D. — Cannabis and schizophrenia : results of a follow-up study. *Europe Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1999, 249, 45-49.
- [45] VERDOUX H., MURY M., BESANCON G., BOURGEOIS M. — Étude comparative des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizoaffectifs. *L'Encéphale*, 1996, XXII, 95-101.
- [46] BAIGENT M., HOLME G., HAFNER R.J. — Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust NZ J. Psychiat.*, 1995, 29, 69-74.
- [47] ANDREASSON S., ALLEBECK P., ENGSTROM A., RYDBERG U. — Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet*, 1987, 1483-1485.
- [48] CANTOR-GRAAE E., NORDSTROM L.G., MCNEIL T.F. — Substance abuse in schizophrenia : a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Res.*, 2001, 48, 69-82.
- [49] GIUFFRIDA A., PARSONS L.H., KERR T.M., RODRIGUEZ DE FONSECA F., NAVARRO M., PIOMELLI D. — Dopamine activation of endogenous cannabinoid signalling in dorsal striatum. *Nature Neurosci.*, 1999, 2, 4, 358-363.
- [50] TAYLOR D.A., SITARAM B.R., ELLIOT-BAKER S. — Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the release of dopamine in the corpus striatum of the rat. In *Marijuana : an international research report* Australian Government Publishing Service, Camberra Eds. Chesher G, Consroe P, Musty T., 1988.
- [51] YAO J.K., VAN KAMMEN D.P., GURKLIS J.A. — Abnormal incorporation of arachidonic acid into platelets of drug-free patients with schizophrenia. *Psych. Res.*, 1996, 60, 11-21.
- [52] LEWEKE F.M., GIUFFRIDA A., WURSTER U., EMRICH H.M., RIOMELLI D. — Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *NeuroReport*, 1999, 10, (8), 1665-1669.



## DISCUSSION

**M. Guy DIRHEIMER**

*Quelle est la demi-durée de vie du  $\Delta_9$  Tétrahydrocannabinol, en particulier dans le noyau accumbens, après une administration unique ?*

Il s'agit là d'une question complexe et importante. Sa complexité est d'ordre méthodologique, car pour prendre toute sa signification fonctionnelle il faudrait accéder, non pas à la concentration tissulaire du THC, que l'on sait très longue ; ainsi dans les tissus à haute teneur en lipide, et le cerveau est de ceux-là, la demi-vie du THC est de l'ordre du mois ; mais à sa concentration extracellulaire, car c'est cette concentration libre qui a vocation à interagir avec les récepteurs  $CB_1$  qui nous intéressent ici. La méthode de microdialyse intracérébrale pourrait peut être répondre à cette question. En fait, les récepteurs  $CB_1$  qui influent sur l'activité des neurones dopaminergiques méso-accumbiques ne se trouvent ni dans le noyau *accumbens*, ni dans leur région d'origine, l'aire du *tegmenum* ventral, mais ailleurs, en amont du point de vue fonctionnel. Faute de savoir où il serait pertinent d'implanter la sonde de microdialyse pour cette détermination, je serais plus tenté de développer une radio-liaison *in vivo*, aux récepteurs  $CB_1$  cérébraux, recourant à un de leurs ligands radiomarqué, administré à dose traceuse par voie intraveineuse, et de déterminer alors pendant combien de temps la capacité totale de sa liaison serait réduite après une administration de THC.



## Le cannabis a-t-il un intérêt thérapeutique ?

### *Does cannabis possess any therapeutic interest ?*

Paul LECHAT \*

#### RÉSUMÉ

*Parmi les nombreuses indications thérapeutiques alléguées pour le cannabis, beaucoup sont anecdotiques et peu ont fait l'objet d'essais cliniques en double-aveugle, comparativement à un traitement de référence. Leurs résultats sont peu probants et des essais plus larges sont nécessaires pour acquérir une certitude. Des recherches sur les cannabinoïdes endogènes ainsi que sur les agonistes et antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes aboutiront peut-être à des médicaments intéressants, dépourvus des effets indésirables du cannabis sur le système nerveux central.*

MOTS-CLÉS : CANNABIS, usage thérapeutique. CANNABINOÏDES.

#### SUMMARY

*Among the numerous therapeutic applications claimed for cannabis, many come from anecdotal reports, a few have been subjected to clinical double-blind trials with comparison to a reference treatment. Their results are less than convincing and larger multicentre assays are needed to assess our knowledge. Researches on endogenous cannabinoids as well as on cannabinoid receptors agonists and antagonists may lead to discover new useful drugs devoid of the central nervous system unwanted effects of cannabis.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : CANNABIS, therapeutics use. CANNABINOIDS.

#### INTRODUCTION

L'empereur Cheng Nung aurait permis, il y a environ 5 000 ans, l'emploi du cannabis pour traiter le paludisme, mais les Chinois l'auraient abandonné car « il

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Tirés-à-part : Professeur Paul LECHAT, Académie nationale de médecine, 16 rue Bonaparte — 75272 Paris cedex 06.

Article reçu le 13 décembre 2001, accepté le 14 janvier 2002.

faisait venir les démons ». Il s'agit de la première illustration d'une indication erronée, d'une part, et des effets hallucinogènes du cannabis, d'autre part. En Europe, les écrits de Pline, de Dioscoride et de Galien font mention du cannabis, qui va rester en usage pour des siècles. Vers 1850, il devient un médicament largement prescrit en Grande Bretagne et aux États-Unis, et la reine Victoria l'aurait utilisé contre ses douleurs musculaires ! L'apparition de médicaments plus actifs à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, et plus encore au XX<sup>e</sup> siècle après la Seconde Guerre mondiale, font abandonner le cannabis, dont l'usage devient même illégal.

Cependant, depuis 1970, la banalisation de l'usage du cannabis à titre récréationnel va croissante dans les pays industrialisés, au sein de la population des 15-25 ans, et certains de ses adeptes en ont vanté les vertus thérapeutiques dans une multitude de cas. Toutefois, une enquête faite en 2000 dans l'Ontario auprès de 2 508 adultes de plus de 18 ans n'en a révélé que 49 ayant consommé du cannabis dans l'année précédente pour des raisons médicales, le plus souvent comme antalgique et anti-nauséeux [1]. Une autre publication recense les enquêtes précédentes faites de 1987 à 1998 auprès des usagers du cannabis à titre médical ; selon les résultats d'une investigation spéciale sur 50 utilisateurs de Toronto, l'indication la plus fréquente (11 fois) en était les symptômes associés au Sida [2]. Malgré tout, des groupes de pression se sont constitués en différents pays pour réclamer le statut de médicament pour le cannabis, sans être dépourvus d'arrière-pensées sur sa dépénalisation. Pour juger du bien-fondé d'une telle revendication, il est nécessaire de considérer objectivement les données disponibles à ce jour.

### **Il est difficile d'évaluer la posologie**

Comme pour tout médicament, la dose thérapeutique utile doit être connue avec précision. Or, dans le cas du cannabis fumé, les concentrations en principe actif, soit en delta-9 tétrahydrocannabinol (THC), classiquement comprises entre 1 et 2 pour cent, peuvent atteindre aujourd'hui 15 pour cent et même plus dans la variété hollandaise dite nederwied. En outre, la quantité de THC résorbée à partir d'une cigarette de cannabis est difficile à connaître, car elle varie selon les individus et le mode de consommation. Pour pallier cet inconvénient, le THC pur a été commercialisé aux États-Unis en 1985 sous le nom de dronabinol (Marinol<sup>®</sup>), présenté en gélules pour usage par voie orale. Un cannabinoïde de synthèse, la nabilone, a été breveté par la firme Lilly en 1975, mais sa commercialisation aux États-Unis a été arrêtée et il ne se trouve plus qu'en Grande-Bretagne sous le nom de marque Cesamet<sup>®</sup>. Un autre, le lévonantradol, n'a jamais été commercialisé.

### **Il est difficile d'apprécier l'efficacité**

Il ne faut tenir compte que des essais cliniques réalisés selon les normes scientifiques actuelles, c'est-à-dire en double-aveugle, sur un nombre suffisant de sujets, comparativement avec un *placebo* et un médicament de référence ; ils doivent établir si le

cannabis est au moins égal sinon supérieur au plus actif des médicaments disponibles et si ses effets indésirables sont tolérables aux doses thérapeutiquement actives. Malheureusement peu nombreux depuis 25 ans sont les essais qui ont été effectués selon ces règles rigoureuses.

## RÉSULTATS PUBLIÉS

Parmi les indications plus ou moins fantaisistes proposées depuis des siècles pour le cannabis, cinq seulement ont été retenues comme dignes d'intérêt par le National Institute of Health des États-Unis, et nous nous limiterons à l'examen des résultats les concernant publiés à ce jour.

### Cannabis et traitement de la douleur

Sur 20 essais publiés entre 1966 et 1999, Campbell et *al.* [3] en retiennent 9 valides, comprenant 222 patients, soit 5 sur des douleurs d'origine cancéreuse, 2 sur des douleurs chroniques non cancéreuses, 2 sur des douleurs aiguës postopératoires. Aucun ne concerne le cannabis fumé. Les substances essayées (THC *per os*, 5 à 20 mg), lévonantradol (1,5 à 3 mg, i.m.) ne se sont pas montrées plus efficaces que la codéine (50 à 120 mg), mais ont vu leur emploi limité par leurs effets déprimeurs sur le système nerveux central. Le rapport de Robson [4] analyse 5 essais cliniques portant sur 94 patients et aboutit à la même conclusion. Des recherches neuropharmacologiques récentes ont révélé l'existence de relations étroites entre les systèmes opioïdiques et cannabinoïdiques endogènes [5], ce qui jette un jour nouveau sur l'effet antalgique du cannabis et conduit à de nouvelles investigations, en particulier nécessaires sur les douleurs neuropathiques. Signalons à ce sujet les recherches poursuivies au Japon [6] sur un nouveau dérivé de la pyrazolopyrimidine qui atténue chez l'animal l'hyperalgésie neuropathique en agissant sur le système adénosinergique.

### Le cannabis comme antinauséeux et antiémétique

Le rapport de Tramer et *al.* [7] fait état en ce domaine de 198 essais publiés entre 1975 et 1997 mais seuls 30 d'entre eux ont été retenus, portant sur 1 366 patients, traités par la nabilone ou le dronabinol *per os*, aucun par le cannabis fumé. Une comparaison de l'effet sur les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été faite avec celui de divers antiémétiques classiques (prochlorpérazine, métoclopramide, thiéthylpérazine, etc.), mais pas avec les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> du type ondansétron, introduits en thérapeutique en 1987. La revue de Robson [4] porte sur 12 essais cliniques rassemblant 657 patients ; elle aboutit à la même conclusion : les cannabinoïdes essayés sont actifs comme antiémétiques, mais au prix de sérieux effets indésirables (dépression, hallucinations). Un article de Schwartz [8] paru en 1997 indique que la majorité des cancérologues

pense que le cannabis est moins efficace comme antiémétique que les antagonistes 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine.

### **Le cannabis comme stimulant de l'appétit**

Selon Robson [4], l'administration de THC à 139 malades atteints du Sida et 54 de cancer, a stimulé leur appétit et réduit leur cachexie. Cela justifie des recherches complémentaires, pour s'assurer en particulier de l'absence d'effets du THC sur le système immunitaire. Des comparaisons plus poussées sont nécessaires avec les médicaments classiques dans cette indication (mégestrol, hormone de croissance).

### **Le cannabis exerce-t-il des effets bénéfiques chez les malades atteints de sclérose en plaques ?**

Certains malades atteints de sclérose en plaques ont signalé une amélioration de leur spasticité et de leurs douleurs musculaires lorsqu'ils fument du cannabis [4]. Toutefois des essais comparatifs avec des médicaments classiques (myorelaxants comme le baclofène ou plus récemment avec l'interferon Bêta) n'ont pas été réalisés. Le premier essai multicentrique important vient d'être lancé et il convient d'en attendre les résultats avec prudence car on connaît les périodes de rémission spontanée de la sclérose en plaques.

### **Le cannabis améliore-t-il le glaucome ?**

En 1979, Newell et *al.* [9] ont observé que la nabilone diminuait la pression intra-oculaire chez des malades atteints de glaucome à angle ouvert. Pour sa part Robson [4] a recensé 5 essais cliniques publiés entre 1976 et 1981 qui ont noté une diminution significative de la pression intra-oculaire après administration de THC soit fumé soit en gouttes oculaires. Aucune publication n'a été relevée depuis 1981 et des essais complémentaires comparatifs avec des myotiques récents ( $\beta$  bloquants, prostaglandines) s'avèrent nécessaires, car ceux-ci sont mieux tolérés localement et n'ont pas les effets neuropsychiques du THC administré par voie générale qui ont dissuadé les sujets glaucomateux âgés de poursuivre le traitement.

## **CONCLUSIONS ÉMISES PAR DES COMITÉS OFFICIELS OU DES AUTEURS INDIVIDUELS**

### **Rapport de la British medical association de 1997 [10]**

« Les travaux sur l'utilisation médicale du THC restent anecdotiques et ne donnent pas de résultats scientifiques incontestables, en particulier lorsqu'on compare les études qui ont été effectuées avec celles qui sont exigées pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament. »

### **Rapport du Health Council in the Netherlands de 1997 [11]**

Sur la base des publications parues au cours des 25 dernières années, le comité (Standing Committee on medicine) conclut que les « preuves sont insuffisantes pour justifier l'usage médical du cannabis ».

### **Ouvrage collectif « Marihuana and medicine »**

On trouvera dans cet ouvrage », édité en 1999 par G.G. Nahas, K.M. Sutin, D.J. Harvey et S. Agurell (Humana Press, Totowa, N.J., États-Unis), 826 pages, différents articles faisant le point des applications thérapeutiques proposées pour le cannabis et les cannabinoïdes.

### **Article de Jane B. Marmor, 1998 [12]**

Bien que l'utilité du cannabis ait été avancée dans certains cas, les preuves scientifiques de son efficacité restent faibles. La seule solution est d'encourager la recherche médicale sur les effets du cannabis. La découverte d'analogues sélectifs du THC pourrait aider à accroître ses effets thérapeutiques et minimiser ses effets indésirables.

### **Éditorial de E. Kalso [13]**

En juillet 2001, cet auteur finlandais conclut que « l'emploi des cannabinoïdes ne peut être accepté que pour effectuer des essais cliniques contrôlés dans des affections soigneusement choisies pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace ».

En France, à notre connaissance, aucun essai clinique en double aveugle n'a été publié à ce jour sur une application médicale donnée du cannabis. Seules des mises au point ont été faites sur le sujet [14, 15]. L'expertise collective de l'INSERM publiée en novembre 2001 a trait aux effets du cannabis sur le comportement et la santé [17], mais n'aborde pas son emploi éventuel en thérapeutique.

## **STATUT RÉGLEMENTAIRE DU CANNABIS**

Le cannabis et la résine de cannabis figurent à la fois dans le Tableau 1 et dans le Tableau 4 des stupéfiants dans la convention unique du 30 mars 1961 sur les stupéfiants. Il est prévu que les pays signataires de cette convention pourront autoriser les essais cliniques avec les stupéfiants, sous « leur surveillance et contrôle directs ».

Aux États-Unis, depuis le Marihuana Tax Act de 1937, le cannabis fumé est inscrit sur la liste I des produits sous contrôle fédéral et classé parmi les hallucinogènes ; il

est illégal de le prescrire, le distribuer, le posséder ou le cultiver. Mais, en novembre 1996, une majorité de citoyens de Californie et de l'Arizona ont approuvé par vote les « Compassionate Use Acts » 200 et 215 qui permettent aux malades graves de cultiver et de posséder du cannabis pour leur usage personnel s'ils détiennent une prescription d'un médecin [12, 16]. Cette décision a été considérée comme illégale et contraire aux lois fédérales par les policiers et les médecins. Le THC de synthèse (dronabinol), commercialisé en 1985 aux Etats-Unis, a vu son usage par voie orale d'abord strictement limité comme antiémétique, puis en 1989 sa prescription interdite.

En Grande-Bretagne, la nabilone (Cesamet<sup>R</sup>) est le seul cannabinoïde de synthèse autorisé sur prescription médicale, uniquement pour traiter les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique chez des malades ne répondant pas aux antiémétiques classiques. Son usage dans d'autres indications n'est possible que pour un malade donné et le produit est délivré par une pharmacie hospitalière.

Au Canada, le gouvernement fédéral a décidé en 2000 de faire croître du cannabis, d'en contrôler la teneur en THC et l'absence de contaminants, afin de le mettre à la disposition des 37 citoyens canadiens autorisés à fumer du cannabis en raison de leur maladie.

Aux Pays-Bas, un « Office of medicinal cannabis » a été créé en mars 2000. Il devra contrôler la production horticole du cannabis et en coordonner les essais cliniques afin de mieux évaluer son potentiel thérapeutique. Le gouvernement néerlandais donne priorité aux essais chez les malades atteints de sclérose en plaques, de Sida ou de cancer [18].

## **VOIES FUTURES DE RECHERCHE**

Deux axes de recherche semblent prometteurs quant aux applications thérapeutiques éventuelles des dérivés du cannabis.

Le premier concerne les cannabinoïdes endogènes, du type anandamide. Par exemple, une équipe israélienne a montré récemment chez la souris que le 2 — arachidonoyl-glycérol réduit les conséquences d'un traumatisme crânien, là où serait impliqué le récepteur CB<sub>1</sub> aux cannabinoïdes [19].

La seconde voie de recherche touche les agonistes et antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes [20]. Ainsi, un antagoniste sélectif du récepteur CB<sub>1</sub> atténuerait la récurrence du désir de cocaïne chez le Rat [21].

## **CONCLUSION**

A la question posée : le cannabis a-t-il un intérêt thérapeutique ? La réponse paraît être aujourd'hui négative. De nouveaux essais cliniques rigoureusement conduits



permettront peut-être de la modifier un jour, car, pour reprendre une phrase récente de J.P. Changeux, « seule la recherche scientifique nous permet d'accéder à certaines formes de vérité ». Pour l'instant, des autorisations d'usage du cannabis données actuellement à certains malades à titre compassionnel ne sauraient être confondues avec une mise sur le marché du cannabis comme médicament. Il faut souhaiter que les données nouvelles sur les cannabinoïdes endogènes, d'une part, sur les agonistes et les antagonistes des récepteurs du THC, d'autre part, conduisent à la découverte de nouveaux dérivés doués d'un véritable intérêt thérapeutique et dépourvus des effets indésirables du cannabis lui-même.

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] OGBORNE A.C., SMART R.G., ADLAF E.M. — Self-reported medical use of marijuana : a survey of the general population. *C.M.A.J.*, 2000, 162, 1685-1686.
- [2] OGBORNE A.C., SMART R.G., WEBER T., BIRCHMORE-TIMNEY C. — Who is using cannabis as a medicine and why : an exploratory study. *J. Psychoactive Drugs*, 2000, 32, 435-443.
- [3] CAMPBELL F.A., TRAMER M.R., CARROLL D., REYNOLDS D.J., MOORE R.A., MCQUAY H.J. — Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain ? A qualitative systematic review. *Bmj*, 2001, 323, 13-16.
- [4] ROBSON P. — Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*, 2001, 178, 107-115.
- [5] COSTENTIN J. — Données récentes concernant l'action du cannabis sur le système nerveux. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186, n° 2.
- [6] YASUDA T., OKAMOTO K., IWAMOTO T., MIKI S., YOSHINAGA N., SATO S., NOGUCHI K., SENBA G. — A novel analgesic compound OT-7100 attenuates nociceptive responses in animal models of inflammatory and neuropathic hyperalgesia : a possible involvement of adenosinergic antinociception. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2001, 87, 214-225.
- [7] TRAMER M.R., CARROLL D., CAMPBELL F.A., REYNOLDS D.J., MOORE R.A., MCQUAY H.J. — Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting : quantitative systematic review. *Bmj*, 2001, 323, 16-21.
- [8] SCHWARTZ R.H., VOTH E.A., SHERIDAN M.J. — Marijuana to prevent nausea and vomiting in cancer patients : a survey of clinical oncologists. *South Med. J.*, 1997, 90, 167-172.
- [9] NEWELL F.W., STARK P., JAY W.M., SCHANZLIN D.J. — Nabilone : a pressure-reducing synthetic benzopyran in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 1979, 86, 156-160.
- [10] British Medical Association, Therapeutic Uses of Cannabis, Horwood Academic Publishers, 1997, ISBN 90-5702-318-0.
- [11] Marijuana as medicine. — Report from the Health Council in the Netherlands. *Intl. J. of Technology assessment in health care*, 1997, 13, 481-482.
- [12] MARMOR J.B. — Medical marijuana. *West J. Med.*, 1998, 168, 540-543.
- [13] KALSO E. — Cannabinoids for pain and nausea. *Bmj*, 2001, 323, 2-3.
- [14] NAHAS G., ARMAND J.P., TROUVÉ R., LATOUR C. — Le point sur l'usage thérapeutique du cannabis et du THC. *Le concours médical*, 1998, 120, 603-607.
- [15] PARIS M. — L'utilisation du cannabis en thérapeutique : mythe ou réalité ? *L'informateur de la quinzaine*, décembre 2000.

- [16] LANDIS N.T. — California, Arizona laws permit medical use of marijuana. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1997, 54, 126-142.
- [17] Expertise collective de l'INSERM. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? Editions INSERM, 2001, 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris.
- [18] SCHOLTEN N.K. — Dutch measures to control medical grade marijuana : facilitating clinical trials. *Drug Information Journal*, 2001, 35, 481-484.
- [19] PANKASHVILL D. et al. — An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature*, 2001, 413, 527-531.
- [20] PETITET F., IMPERATO A. — The therapeutic applications of cannabinoid agonists and antagonists. In emerging drugs : the project for improved medicines, 1998, Ashley Publications Ltd, p. 39.
- [21] DE VRIES T.J. et al. — A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature medicine*, 2001, 7, 1151-1154.

## Drogues actuelles. Nouveaux problèmes cliniques

### *New drugs. A new clinic*

Isabelle FERRAND \*

#### RÉSUMÉ

*La dernière décennie se caractérise par des modifications notables de la consommation des drogues. Devançant l'héroïne, les produits psychostimulants et psychodysléptiques occupent le 2<sup>ème</sup> rang dans la consommation des jeunes. Le produit illicite le plus fréquemment consommé reste le cannabis. Le développement des drogues de synthèse, « designers drugs », s'intègre dans le contexte de recherche de molécules capables de « faciliter et de renforcer les relations ». Ils sont quasiment toujours pris en association avec de l'alcool et du cannabis voire d'autres produits psychotropes.*

**MOTS-CLÉS :** DROGUES FABRIQUÉES CLANDESTINEMENT. HALLUCINOGENES. LYSERGIDE. ECTASY, VOIR N-MÉTHYL-3, 4-MÉTHYLEDIOXYAMPHÉTAMINE.

#### SUMMARY

The last decade has been marked by important changes in the way people use drugs. Psychostimulants and psychodysleptics are second in the list of drugs young people like the most, before heroin. Cannabis is most frequently used. The development of the « designer drugs » is included in the abusive context of research of molecules able to facilitate and reinforce relation-ships. They are almost always used with alcohol and cannabis and sometimes other psychotropic drugs.

**KEY-WORDS (Index Medicus) :** DESIGNERS DRUGS. HALLUCINOGENS. LYSERGIC ACID DIETHYLAMIDE. N-METHYL-3, 4-METHYLEDIOXYAMPHETAMINE.

En clinique nous sommes confrontés à l'usage croissant de drogues de synthèse (dérivés amphotaminiques, ecstasy...).

---

\* Psychiatre des Hôpitaux, Chef de Service Groupe Hospitalier Cochin, Saint-Vincent-de-Paul, La Roche Guyon, 27, rue du Faubourg Saint Jacques — 75014 Paris.

*Tirés-à-part :* Professeur Isabelle FERRAND, à l'adresse ci-dessus.

*Article reçu le 14 janvier 2002, accepté le 14 janvier 2002.*

Nous envisagerons les nouveaux comportements des usagers, les spécificités cliniques et les risques liés à ces usages.

Les psychostimulants et psychodysléptiques sont aujourd'hui au 2<sup>ème</sup> rang des substances illicites consommées dans le monde chez les jeunes ; le cannabis occupe le premier rang des produits consommés.

L'augmentation de l'usage de ces produits s'inscrit dans un certain contexte : recherche de plaisir collectif et festif avec l'ecstasy, identitaire et individualisé avec les amphétamines [1]. Ces produits sont apparus avec l'évolution de la chimie. L'augmentation de leur usage survient dans une période de transformation sociale et culturelle. Un des aspects en est la recherche de la performance (performances sportives ou intellectuelles) dans le cadre d'une société toujours plus exigeante. La classe des amphétamines se développe et les « amphetamine-like », molécules de synthèse capables de donner le sentiment de faciliter et de renforcer les relations sont en augmentation. Le développement des drogues de synthèse a été rapide depuis les années 90. Ces produits souvent désignés « safe drugs » ont une connotation positive pour l'individu et la société, ils ne sont pas vécus comme dangereux. Ces nouvelles molécules dites « entactogènes », médiateurs directs de cette transformation culturelle, ayant comme effet l'expansion de l'empathie, arrivent dans le contexte d'une société de « désinhibition » qui répand et honore de plus en plus le culte de la performance [2]. Le recours à ces pilules de la performance est accepté et valorisé par les membres de petits groupes de consommateurs. Le manque de communication et le sentiment de non-reconnaissance ressentis par les plus jeunes membres de la société amènent parfois cette recherche de « béquilles chimiques » censées résoudre les problèmes de la vie courante.

Depuis 1990, l'usage de l'ecstasy (MDMA) s'est largement développé en France. Sa diffusion rapide est liée à celle de la musique « techno » et des « rave parties ». Elle s'inscrit dans un mouvement culturel. Ces drogues de synthèse sont utilisées pour faciliter les relations dans une quête d'empathie. La prise d'ecstasy pendant les soirées « rave » serait porteuse de valeur culturelle, de chaleur humaine, d'échanges spirituels, de développement de l'*ego* [5].

A partir de 1993, les produits se sont diversifiés : réapparition du LSD qui avait quasiment disparu depuis les années 70 et multiplication des molécules amphetamine-like.

Depuis 1996 sont apparus des produits comme la kétamine, le gamma-OH, le protoxyde d'azote dont l'usage est rarement isolé. Ce sont des substances anesthésiques déviées de leur usage, produisant des effets hallucinogènes [3].

Ces drogues sont pratiquement toujours consommées en association avec de l'alcool et du cannabis. Elles sont fabriquées par synthèse à partir de produits chimiques ; la plupart se présentent sous forme de comprimés où différentes substances peuvent être mélangées. Les comprimés sont de couleur variable, ornés d'un motif.

## L'ECSTASY

L'ecstasy est un dérivé de l'amphétamine (MDMA : méthylène – dioxyméthamphétamine appelée X, love drug, Adam, love pill).

Cette substance est consommée depuis les années 80 en Angleterre dans les boîtes de nuit. Depuis elle a diffusé dans des clubs de musique « house » et « soul » puis sur les plages d'Ibiza. L'organisation mondiale de la santé a demandé son inscription sur la liste des stupéfiants. En France ce fut effectif en 1986.

Actuellement, l'ecstasy est le plus souvent consommée en groupe, pour ses effets stimulants, désinhibants et euphorisants, dans les soirées « rave », en boîte de nuit, au concert et dans les fêtes privées. La plupart des usagers sont polyconsommateurs, associant le cannabis et surtout l'alcool.

Pour tenter d'échapper à la répression, les fabricants changent continuellement la composition des produits vendus sous cette appellation : en sorte que de nouvelles molécules apparaissent qui doivent être saisies, identifiées, analysées avant d'être mises sur la liste des produits stupéfiants [4]. C'est ainsi que sont apparus sur le marché : la MDEA (méthylène-dioxyéthylamphétamine), la MBDB (N – méthyl – benzodioxazolybutanamine) et le Nexus (2 CB : 4-bromo-2,5 diméthoxyphényléthylamine). De plus, d'autres substances sont présentes dans les comprimés telles que la strychnine, la kétamine, la testostérone, la caféine, le LSD et autres.

L'action de l'ecstasy est double, surtout psychostimulante mais aussi légèrement psychodysléptique. Elle permet une levée des inhibitions avec une augmentation des pulsions sexuelles et des besoins de contacts. Les effets sont liés à la vulnérabilité individuelle et au contexte de l'utilisation. Lors d'une prise de l'ordre de 150 mg l'effet escompté apparaît après une demi-heure environ, précédé souvent d'une période de désorientation avec apparition d'un trismus. L'effet est marqué par un état de stimulation euphorique avec désinhibition, facilitation de la communication, stimulation psychomotrice, abolition de la sensation de fatigue. Puis survient un état d'épuisement et de dépression qui conduit fréquemment les usagers à utiliser d'autres psychotropes du type cannabis, alcool, benzodiazépines voire héroïne, cocaïne. Des effets adverses peuvent se voir. Ils sont décrits aussi bien après une prise unique qu'après une longue histoire de consommation.

Sur le plan somatique, certains sont mineurs : trismus, bruxisme, douleurs musculaires, nausées, vomissements, transpiration ; d'autres rares mais gravissimes : hyperthermie, rhabdomyolyse, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale aiguë, hépatite, coma, hypertension, autres troubles cardiovasculaires.

Sur le plan psychiatrique, différents désordres ont été décrits. Les effets de l'ecstasy sur le sommeil sont bien connus et peuvent persister à long terme (insomnie, inversion du rythme veille-sommeil, cauchemars, hallucinations hypnagogiques) :

- les attaques de panique semblent fréquentes : parfois limitées au temps de la prise d'ecstasy, elles peuvent évoluer sur un mode chronique vers un authentique trouble panique avec syndrome dépressif et conduite d'évitement [6]. La survenue d'un syndrome dépressif majeur est plus rare ;
- l'apparition de troubles psychotiques secondaires à l'utilisation de MDMA a été décrite. Les phénomènes hallucinatoires sont rares, les idées délirantes dominent essentiellement à thèmes de persécution, référence, grandeur, transformation corporelle. Elles sont accompagnées d'une angoisse importante. Ces troubles évoluent souvent sur un mode chronique ;
- l'apparition de troubles des perceptions avec anxiété de durée brève, se répétant à distance de la prise du produit est moins fréquente qu'avec le LSD. Cependant ces phénomènes de flashback sont tout à fait comparables ;
- le risque de survenue de troubles cognitifs est souligné par les différents auteurs. Des cas d'altérations cognitives sévères (touchant la mémoire) ont été rapportés. Dans une étude rétrospective portant sur 150 sujets consultant pour des troubles addictifs et ayant consommé au moins une fois de l'ecstasy, Schifano et *al* [5] retrouvent des troubles cognitifs dans 52 % des cas. Dans cette étude, les troubles cognitifs sont significativement liés à l'importance et à la durée de la consommation d'ecstasy. Ils sont aussi significativement plus fréquents chez les sujets consommateurs d'alcool.

Quelle est la responsabilité de l'ecstasy dans ces désordres ?

Plusieurs points sont à souligner :

- le délai de survenue des troubles par rapport à la dernière prise d'ecstasy varie de quelques heures à plusieurs mois ;
- par ailleurs il ne semble pas exister de lien entre l'apparition des troubles, la fréquence de l'utilisation du produit et l'importance des doses ingérées ;
- de plus les sujets prennent conjointement de multiples substances (alcool, cannabis, benzodiazépines, LSD, cocaïne, amphétamines) susceptibles d'induire divers troubles ;
- enfin la question se pose de savoir si la MDMA peut induire *de novo* un trouble psychiatrique ou si elle agit comme facteur déclenchant ou précipitant sur terrain déjà vulnérable.

Globalement, il semble que la susceptibilité individuelle aux effets toxiques de l'ecstasy soit extrêmement variable. Se pose alors la discussion des facteurs de vulnérabilité, sachant que les conditions environnementales et les produits associés jouent un rôle certain.

## **LE LSD**

Le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique est obtenu à partir de l'ergot de seigle. Il est présenté sous la forme d'un buvard, d'une micropointe ou sous forme liquide. Il entraîne des modifications sensorielles intenses avec hallucinations, fous rires, délire. Les troubles affectifs sont importants, le plus souvent ils vont dans le sens d'une exagération de l'humeur préexistante.

Ces effets durent entre 5 et 12 heures. La redescende peut s'accompagner d'angoisse, de crise de panique, d'état paranoïaque, de bouffées délirantes. Les complications psychiatriques peuvent être graves et durables. La réapparition de sensations identiques à celles vécues, à la suite de la prise sous forme de flash-back, peut se produire durant des mois voire des années [6].

La survenue de psychoses chroniques est décrite par de nombreux auteurs. Dans une série de 142 patients ayant développé ce type de troubles, ceux-ci troubles ont été rapportés après une prise unique dans 30 à 50 % des cas.

La symptomatologie de ces psychoses associe le plus souvent troubles de l'humeur, hallucinations visuelles, idées de grandeur, délire mystique.

La question se pose de difficultés psychiatriques antérieures et de l'imputabilité du LSD. Il semble que l'usage de LSD soit un facteur précipitant de l'apparition d'une schizophrénie chez certains sujets.

## **LA KÉTAMINE**

Il s'agit d'un anesthésique destiné à l'usage vétérinaire. Détournée de son usage elle est vendue souvent associée à de l'éphédrine ou de la sélégiline. Elle a des effets hallucinogènes ; elle entraîne un état dissociatif et est souvent utilisée dans des expériences de « voyage aux confins de la mort sous l'appellation de « vitamine K » ou « spécial K ». Son usage est particulièrement dangereux avec risque de perte de connaissance, d'arrêt respiratoire et de défaillance cardiaque.

## **LE GAMMA OH ou GHB**

Le gamma OH est utilisé en anesthésie. Il est consommé à des fins non médicales depuis une dizaine d'années environ. Les usagers recherchent son effet euphorisant, pseudo-ébrieux. Utilisé sur le plan festif mais aussi criminel (viol) en raison des propriétés de la molécule [3] : amnésie, état ébrieux, délai d'action très court, difficultés de dosage en raison d'une élimination rapide. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas quitter des yeux ses consommations sur les lieux festifs.

## LE PROTOXYDE D'AZOTE

Le protoxyde d'azote est un gaz employé dans l'industrie. Il fut utilisé en anesthésiologie et connu pour ses effets euphorisants (gaz hilarant). Détourné de son usage, il est vendu et inhalé sous forme de ballons. Il entraîne : troubles de la conscience, sédation, euphorie, distorsions visuelles et auditives. Les effets sont fugaces.

## LES POPPERS

Les poppers sont des vasodilatateurs, dérivés nitrés. Détournés de leur usage, il sont sniffés avec des effets quasi immédiats et brefs (2 minutes) : sensation de chaleur intense avec sensualité exacerbée. Ils peuvent provoquer des vertiges, des céphalées, une augmentation de la pression intraoculaire. A forte dose on peut observer une dépression respiratoire.

## CONCLUSION

Il faut insister sur la polyconsommation qui est une caractéristique essentielle des usagers actuels. De plus la consommation déborde aujourd'hui le cadre festif « techno », s'étend aux boîtes de nuit, aux soirées privées, aux lieux de loisirs. Dans les centres spécialisés on voit apparaître des sujets dépendants.

L'augmentation de l'utilisation des drogues de synthèse chez les jeunes amène diverses interrogations :

- quelles stratégies de prévention développer ?
- quel est le risque de développer une maladie psychiatrique au long cours ?
- quelles prises en charge proposer pour les jeunes sujets dépendants ?

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LAURE P., RICHARD D., SENON J.L., PIROT S. — Psychostimulants et amphétamines. — *Revue Documentaire Toxibase*, 1999, 1, 1-16.
- [2] VELEA D., HAUTEFEUILLE M., VAZEILLE G., LANTRAN-DAVOUX C. — Nouvelles drogues synthétiques empathogènes. *Encéphale*, 1999, 25, 508-514.
- [3] Drogues d'aujourd'hui : usages et risques. *Interdépendances*, 2000, 37, 25-32.
- [4] BAILLY D. — Troubles neuropsychiatriques liés à la MDMA (ecstasy). *Encéphale*, 1999, 25, 6, 595-602.
- [5] SCHIFANOF, DI FURIAL, FORZAG, MINICUCIN, BRICOLOR — Characteristics and psychopathological consequences of MDMA Drug and alcohol dependence, inter. Ecstasy conference, Bologne, Italy, nov. 1996.
- [6] ABRAHAM H.D., ALDRIDGE A.M. — Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*, 1993, 88, 1327-1334.



## Accidentologie et drogues illicites

### *Road accidents and illicit drugs*

Patrick MURA \*

#### RÉSUMÉ

*Si, depuis 1958, des efforts très importants ont été faits pour lutter contre la conduite sous l'emprise de l'alcool, de très nombreuses études et observations ont montré que le cannabis, la cocaïne, les amphétamines et les opiacés étaient, eux aussi, souvent impliqués dans la survenue des accidents de la route. Parmi les milieux biologiques accessibles, la salive représente le plus adapté pour mettre en évidence un usage récent de ces substances tandis que le sang est incontestablement le seul milieu biologique utilisable pour la confirmation et la quantification. Des méthodes analytiques fiables sont désormais disponibles. Tous les éléments sont donc réunis pour mettre en place des actions de prévention, dont des dépistages de conduite sous influence. Nos voisins de la Sarre ont donné l'exemple en effectuant des contrôles très fréquents, et cela s'est traduit par une baisse considérable du nombre de morts et de blessés sur les routes de cette région.*

MOTS-CLÉS : TROUBLES LIÉS SUBSTANCE TOXIQUE. ACCIDENT CIRCULATION.

#### SUMMARY

*Since 1958, many efforts have been made to fight against driving under the influence of alcohol. As a result of numerous studies, it appears that illicit drugs such as cannabis, cocaine, amphetamines and opiates are often involved in traffic accidents. Among biological media easily accessible, saliva is considered as the most suitable medium for revealing a recent use whereas blood is undoubtedly the only medium which can be used for confirmation and quantification. Reliable analytical methods are now available. So, all elements are gathered for undertaking a real prevention program, including drugs of abuse testing in drivers. In Germany, Sarland has set us an example with very frequent roadside drug testing, and such an action conducted to a very important decrease in the number of fatal and corporal road accidents in this country.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : SUBSTANCE-RELATED DISORDERS. ACCIDENTS, TRAFFIC.

\* Laboratoire de Biochimie et Toxicologie — Centre Hospitalier Universitaire — BP 577 — 86021 Poitiers cedex.

*Tirés-à-part : Docteur Patrick MURA, à l'adresse ci-dessus.  
Article reçu le 4 janvier 2002, accepté le 14 janvier 2002.*

## INTRODUCTION

La mise en évidence des effets néfastes de l'alcool sur la sécurité routière a conduit, par ordonnance du 15 décembre 1958, à un texte législatif réprimant la conduite d'un véhicule sous l'emprise d'un état alcoolique. La loi du 18 mai 1965 a permis le dépistage dans l'air expiré et, en cas de positivité, un prélèvement sanguin afin d'évaluer le degré d'imprégnation alcoolique. Le 9 juillet 1970, une loi fixait le seuil maximum légal à 0,80 g/l, avec délit à partir de 1,2 g/l. La loi du 12 juillet 1978 autorisait les contrôles préventifs sur décision du Procureur de la République. Un seuil légal d'alcool dans l'air expiré a été défini par la loi du 8 décembre 1983. En 1994, un double seuil est établi : contravention entre 0,70 g/l et 0,80 g/l, délit au-delà [1]. Depuis 1995, ce seuil légal est de 0,5 g/l [2].

Durant ces quatre dernières décennies, l'alcoolisation des conducteurs a ainsi été la cible prioritaire des pouvoirs publics dans un but de plus grande sécurité routière.

Ce faisant, un nouveau problème de société est apparu : une augmentation de plus en plus importante de la consommation de stupéfiants. Si le nombre des usagers d'héroïne semble être en diminution ces dernières années grâce à la mise en place des traitements de substitution, il n'en va pas de même pour la cocaïne, les amphétamines avec l'ecstasy et surtout pour le cannabis, notamment chez les jeunes. Une enquête récente a en effet montré que la proportion de jeunes de 18 ans avouant consommer du cannabis plus de 10 fois par an avait évolué considérablement de 1993 à 1999, passant de 3 % à 14 % chez les filles et de 11 à 29 % chez les garçons [3]. Tous les stupéfiants précités sont des produits psychotropes. En 1996, selon les spécialistes de la circulation routière, les excès de vitesse et la conduite sous influence de produits psychotropes constituaient les deux principales causes des accidents de la route [4, 5]. Il n'est donc pas surprenant que de nombreux pays aient mis en place une législation sanctionnant l'usage de stupéfiants par les conducteurs [6].

Une directive (n° 91/439/CEE) relative au permis de conduire, arrêtée le 29 juillet 1991 par le Conseil des Communautés Européennes, est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 1996, s'imposant aux pays membres de l'Union Européenne à compter de cette date. Elle énonçait que « le permis de conduire ne doit être ni délivré ni renouvelé à tout candidat ou conducteur en état de dépendance vis-à-vis de substances à action psychotrope ou qui, sans être dépendant, en abuse régulièrement... ou qui consomme régulièrement des substances psychotropes, quelle qu'en soit la forme, susceptibles de compromettre son aptitude à conduire sans danger, si la quantité absorbée est telle qu'elle exerce une influence néfaste sur la conduite. Il en est de même pour tout autre médicament ou association de médicaments qui exerce une influence sur l'aptitude à conduire ... ».

En France, il a fallu attendre juin 1999 pour qu'un texte de loi soit promulgué en ce sens [7]. Il précise qu'il est ajouté au titre 1<sup>er</sup> du *code de la route* (partie législative) un article L. 3-1 ainsi rédigé : « Les officiers ou agents de police judiciaire font procéder

sur tout conducteur d'un véhicule impliqué dans un accident mortel de la circulation à des épreuves de dépistage et, lorsqu'elles se révèlent positives ou sont impossibles, ou lorsque le conducteur refuse de les subir, à des analyses et examens médicaux, cliniques et biologiques, en vue d'établir s'il conduisait sous l'influence de substances ou plantes classées comme stupéfiants... Un décret en Conseil d'État détermine les conditions d'application du présent article ».

Le décret du 27 août 2001 [8] et l'arrêté du 5 septembre 2001 [9] précisent que le dépistage sera réalisé dans les urines tandis que la confirmation sera effectuée sur le sang. Par ailleurs, trois éléments nouveaux sont ajoutés :

- ne sont concernés que les accidents immédiatement mortels ;
- en cas de présence de stupéfiants, une recherche de médicaments psycho-actifs sera entreprise ;
- une copie du dossier incluant les résultats biologiques sera transmise à l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies aux fins de réaliser une étude épidémiologique.

Comme l'indique une circulaire du ministère de la justice en date du 21 septembre 2001, cette étude épidémiologique, dont les résultats définitifs seront communiqués en 2004, a pour objectif principal de « déterminer quel est le rôle de la consommation de stupéfiants dans la commission des accidents de circulation ». Cette circulaire précise qu'en l'état actuel des textes législatifs, « ces dispositions n'ont aucune incidence juridique sur la responsabilité pénale d'un conducteur auteur d'un homicide involontaire ».

Les effets délétères d'une consommation récente de stupéfiants sur l'aptitude à conduire un véhicule ne sont-ils pas démontrés ? Existe-t-il des raisons scientifiques pour privilégier ce dépistage dans le cas des accidents mortels ? Disposons-nous aujourd'hui des moyens techniques nécessaires pour entreprendre des dépistages systématiques chez les conducteurs, comme cela se fait pour l'alcool ? Quels sont les résultats obtenus chez nos voisins européens ayant mis en place de tels dépistages systématiques ?

## LES PRODUITS ET LEUR ÉVOLUTION

Le cannabis, les opiacés, les amphétamines et la cocaïne sont encore actuellement les principaux produits psychotropes pouvant être disponibles en France sur le marché clandestin. Cependant, depuis quelques années, d'autres produits apparaissent comme le Khat (arbuste cultivé en Éthiopie et au Yémen), le Kava (plante très consommée en Nouvelle-Calédonie et responsable de nombreux accidents de la circulation), l'Iboga (arbuste africain dont les racines ont des propriétés hallucinogènes), le yagé (boisson hallucinogène provenant d'Amazonie), etc. La consommation de *datura stramonium*, semble revenir à la mode pour les fortes illusions

sensorielles qu'elle provoque et il en va de même avec les champignons hallucinogènes, comme les psilocybes.

### **Le cannabis**

Le principal principe psycho-actif est le delta-9 tétrahydrocannabinol (THC). Afin de savoir s'il y avait eu ces dernières années une évolution dans les concentrations en THC dans les produits à base de cannabis retrouvés en France, une étude récente [10] a regroupé les résultats d'analyses obtenus depuis 1993 sur des produits de saisies effectuées en France par les services des douanes, de la police nationale, de la gendarmerie nationale et de divers laboratoires d'expertises toxicologiques. Cette étude révèle que depuis 1996, bien que d'une façon générale les teneurs en principe actif observées dans la majorité des échantillons n'aient pas beaucoup évolué (environ 8 % pour l'herbe et 10 % pour la résine), sont apparus des échantillons à base de cannabis très fortement concentrés en THC. Au cours de l'année 2000, 3 % des échantillons d'herbe et 18 % des échantillons de résine analysés contenaient plus de 15 % de THC. De façon exceptionnelle, des échantillons contenaient jusqu'à 30 % de THC. Ces fortes teneurs sont principalement liées à l'arrivée de nouveaux produits sur le marché français : la « skunk » (variété de fleurs de cannabis originaire des États-Unis et des Pays-Bas), la « super-skunk » (version améliorée de skunk) et le « pollen » (étamines des plants mâles).

En effet, grâce à des techniques horticoles très avancées (cultures sous serres, hydroponiques, avec des conditions de luminosité et de température optimales), les Néerlandais réussissent désormais à obtenir des variétés à très forte teneur en THC [11].

### **Amphétamines**

Parmi les nombreuses molécules appartenant à cette famille, l'ecstasy en constitue le symbole et sa consommation chez les jeunes est en augmentation constante, notamment avec le développement des rave-parties. Si le principe actif contenu dans les comprimés d'ecstasy est théoriquement le méthylène-dioxy-3,4-méthamphétamine ou MDMA, ce n'est pas toujours le cas dans la réalité. En effet, sous l'appellation ecstasy, sont retrouvés des comprimés aux compositions très diverses (amphétamine ou autres dérivés amphétaminiques, associés ou non à d'autres produits, placebos, etc.).

### **Opiacés et cocaïne**

A l'inverse du cannabis et des amphétamines, les opiacés illicites sont de moins en moins consommés en France. L'héroïne la plus consommée en France est l'héroïne brune ou « Brown sugar », dans laquelle le principe actif, la diacétylmorphine, est mélangé avec d'autres produits comme de la caféine, aspirine, paracétamol. Les teneurs en principe actif sont généralement comprises entre 5 et 13 %.

La consommation de cocaïne reste marginale en France. En revanche, il semblerait que l'utilisation du « crack » (cocaïne base) soit en augmentation depuis quelques années [12]. Ses effets sont redoutables et dans certaines régions du monde comme la Guadeloupe ou la Martinique, le crack est la cause de très nombreux accidents de la voie publique.

## **POTENTIEL ACCIDENTOGÈNE D'UNE CONSOMMATION DE STUPÉFIANTS**

La mise en évidence des risques d'accidents liés à un usage récent de stupéfiants repose sur différentes observations : les mécanismes d'action des principes actifs de ces substances et leurs effets sur le comportement des consommateurs, les données apportées par des études sur simulateur de conduite, les tests de conduite en situation réelle, ainsi que les résultats d'études épidémiologiques.

### **Effets sur le comportement des consommateurs**

*Les effets du cannabis*, lors d'un usage occasionnel, sont principalement [13] :

- des modifications de la perception du temps et des distances ;
- des perturbations de la mémoire à court terme ;
- des perturbations sensorielles : perception exacerbée des sons et surtout des modifications de la vision associées à une mydriase, une diplopie et un *nystagmus* ;
- des troubles thymiques et dissociatifs avec euphorie, anxiété, agressivité, dépersonnalisation avec disparition des inhibitions et indifférence vis-à-vis de l'environnement, une conscience accrue de soi ;
- des hallucinations et délires exceptionnels mais possibles, notamment avec les nouveaux produits très concentrés en cannabinoïdes ;
- une diminution des performances intellectuelles (baisse de la productivité et de la concentration avec une pensée fragmentaire), motrices et cognitives.

On peut noter aussi une décompensation psychotique se traduisant par un syndrome délirant organique dont le thème le plus fréquent est la persécution et associe anxiété, tremblements, incoordination motrice.

Lors d'un usage fréquent et prolongé de cannabis, des crises d'angoisse aiguë peuvent survenir, au cours desquelles un véritable état de panique s'installe. Par ailleurs, un syndrome amotivationnel est classiquement observé chez les usagers chroniques.

*Les effets des morphiniques*, incompatibles avec la conduite automobile, consistent en une diminution importante voire majeure de l'attention, des réflexes, de la conscience du danger et des obstacles [14].

***Les effets de la cocaïne et des amphétamines*** sur l'aptitude à conduire un véhicule sont très voisins et sont liés à la stimulation du système nerveux central [12]. L'hyperactivité motrice et l'euphorie sont constantes, conduisant à des comportements irrationnels et notamment à des prises de risques accrues. Avec les amphétamines, la mydriase se traduit par une plus grande sensibilité aux éblouissements dus au soleil ou à l'éclairage des voitures ainsi qu'à une acuité visuelle diminuée.

### **Tests sur simulateurs de conduite**

De très nombreuses études ont montré que l'utilisation de tels tests confirmait les altérations significatives de la capacité à conduire un véhicule observables chez les sujets ayant consommé des produits psychotropes.

Barnett et coll. [15] ont montré, chez des sujets ayant fumé une cigarette de cannabis, que les effets négatifs (diminution du temps de réponse, sorties de route) du cannabis sur les performances de conduite étaient à leur maximum 15 min après consommation et qu'ils étaient observables pendant plusieurs heures (2 à 7 selon les paramètres étudiés). Par ailleurs ces auteurs ont montré, chez des sujets ayant fumé des cigarettes contenant différentes concentrations en principe actif, l'existence d'une relation significative entre le nombre d'erreurs de conduite et la concentration en principe actif dans le sang.

### **Tests en situation réelle**

De tels tests, qu'ils soient effectués en circuit ouvert ou fermé, sont irréalisables en France. Les seules expériences françaises ont été effectuées par des journalistes, sous contrôle de scientifiques et de médecins anonymes [16, 17]. Après avoir consommé du cannabis et/ou de l'ecstasy, leurs aptitudes à conduire un véhicule ont été évaluées sur circuit fermé. Les principaux résultats ont été les suivants :

- des perturbations très notables de la vision, surtout de nuit : temps de récupération après éblouissement augmenté, mauvaise appréciation des distances, erreurs de vision des couleurs ;
- des sorties de trajectoire en virage ;
- des temps de réaction augmentés avec des distances de freinage très allongées (plus 5 à 12 m à 80 km/h) ;
- des prises de risques importantes, surtout après consommation d'ecstasy.

### **Études épidémiologiques réalisées en France**

Les études réalisées en France ces dernières années [18–22] ont montré que certaines substances psychoactives illicites étaient fréquemment retrouvées dans les urines et/ou le sang de conducteurs impliqués dans un accident de la voie publique. Toutes ces études ont révélé que le cannabis était la drogue illicite la plus fréquemment

détectée. Il s'agissait cependant d'études à caractère simplement descriptif. En effet, l'absence de population témoin et/ou l'utilisation de l'urine comme milieu biologique d'investigation ne leur permettaient pas d'établir un lien de causalité entre cette consommation et la survenue de l'accident.

Pour la première fois en France, une étude multicentrique [23] a permis récemment d'estimer le risque relatif d'accident associé à un usage récent de substances psychoactives, en analysant le sang de 900 conducteurs accidentés et en comparant les résultats à ceux de 900 sujets témoins. Les analyses, réalisées sur le sang à l'aide des méthodes analytiques les plus performantes à ce jour, concernaient les produits suivants : cannabis, amphétamines, opiacés, cocaïne, alcool, ainsi que la recherche des principaux médicaments psychoactifs.

Des différences de prévalences très significatives ( $p < 0,01$ ) étaient observées chez les moins de 27 ans pour le cannabis (20 % des conducteurs et 9 % des témoins), quel que soit l'âge pour la morphine (2,6 % des conducteurs et 0,4 % des témoins) et pour l'alcool (26 % des conducteurs et 9 % des témoins). Parmi les conducteurs positifs au cannabis, celui-ci était seul présent chez 60 % d'entre eux.

L'analyse statistique de ces résultats (calcul des odds-ratios) a permis de montrer que, chez les moins de 27 ans, la fréquence des accidents était multipliée par :

- 1,8 avec les médicaments ;
- 2,5 avec le cannabis seul ;
- 3,8 avec l'alcool seul ;
- 4,8 avec l'association alcool-cannabis ;
- et par 9 avec la morphine.

En conclusion, ces résultats ont confirmé qu'une consommation récente de substances psychoactives était de nature à fortement altérer les capacités à conduire un véhicule en toute sécurité, et tout particulièrement chez les jeunes conducteurs.

## **ACCIDENTS MORTELS ET CORPORELS : QUELLES DIFFÉRENCES ?**

Selon la législation française actuelle, le dépistage des stupéfiants est obligatoire chez les conducteurs impliqués dans un accident immédiatement mortel [7] tandis qu'il est seulement possible [24] dans le cas des accidents corporels. A notre connaissance, aucun substrat scientifique ne permet de privilégier le dépistage des stupéfiants dans le cas des accidents mortels.

Une étude multicentrique réalisée en France en 1999 [21] a montré qu'il n'y avait pas de différence entre les prévalences de l'usage de stupéfiants observées chez des conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation et celles observées dans les cas d'accidents corporels graves.

## CARACTÉRISATION BIOLOGIQUE D'UNE CONDUITE SOUS INFLUENCE

Démontrer par l'analyse biologique qu'une personne a consommé une substance psychoactive est une chose aisée. Montrer qu'au moment des faits (contrôle, accident, etc.) le sujet est sous influence, c'est-à-dire que son aptitude à conduire un véhicule est altérée, peut être *a priori* beaucoup plus difficile. Néanmoins, les progrès technologiques de ces dernières années et les très nombreux travaux réalisés en pharmacologie et en toxicologie sur ce sujet permettent aujourd'hui de proposer des solutions.

### Dépistage

#### *Urine*

Son principal avantage est qu'actuellement tous les tests rapides de dépistage ont été conçus pour l'urine. On y retrouve essentiellement les produits du métabolisme, à fortes concentrations. Cependant les inconvénients de ce milieu sont nombreux. Une réaction positive dans les urines ne permettra pas de distinguer une consommation récente d'une consommation datant de quelques jours, voire de plusieurs semaines dans le cas du cannabis [25]. Par ailleurs, le recueil urinaire n'est pas facile, peut présenter un caractère humiliant, et les possibilités d'adultération sont nombreuses et bien connues des toxicomanes.

Pour les laboratoires ayant une fréquence faible de demandes et/ou pour d'éventuels dépistages réalisés « sur site », certaines sociétés commercialisent des tests unitaires faisant appel à l'immunochromatographie, fournissant une réponse en 5 à 10 minutes seulement et n'utilisant que quelques gouttes d'urine. Certains d'entre eux détectent simultanément les quatre principales classes de stupéfiants (cannabis, opiacés, amphétamines et cocaïne) avec des performances tout à fait satisfaisantes [26].

La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un résultat positif dans les urines doit toujours être suivie d'une technique de confirmation. En effet, avec toute technique immunologique, les anticorps peuvent présenter des réactivités croisées avec des composés apparentés, et parfois même avec des composés de structure très différente, ce qui se traduit par des résultats faussement positifs.

#### *Salive*

La salive a été l'objet de nombreuses études et revues de la littérature [27, 28]. Elle pourrait constituer un bon milieu de dépistage car elle est facilement accessible, son recueil n'est pas vulnérant, mais surtout car la présence des différentes substances reflète une consommation récente (non détectables 2 à 10 heures après). Bien que ce milieu soit donc potentiellement intéressant et notamment dans des buts de dépis-



tages de masse, il n'existe à ce jour aucun test rapide adapté à ce milieu biologique. En effet, tous les tests rapides commercialisés à ce jour ont été conçus pour les urines et donc pour détecter la présence des métabolites et non des principes actifs, seuls composés retrouvés dans la salive [29]. A défaut de pouvoir être réalisés sur le lieu de l'accident ou du contrôle, les dépistages salivaires sont bien entendu d'ores et déjà réalisables dans les laboratoires spécialisés.

### **Sueur**

La sueur constitue un très mauvais milieu d'investigation parce que ce milieu est exposé à une contamination par l'environnement et que la présence de stupéfiants dans la sueur ne reflète pas obligatoirement un usage récent. La persistance des substances dans ce milieu est entièrement dépendante du moment du dernier lavage. Si certaines substances comme la cocaïne ou les amphétamines sont facilement excrétées dans la sueur, il n'en est pas de même pour le cannabis pour lequel le principe actif n'y est excrété qu'en très faibles quantités. Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun dispositif commercial fiable adapté au dépistage rapide des drogues illicites dans la sueur. Le Drugwipe® (Securetec, Ottobrunn, Allemagne) a été proposé il y a quelques années pour dépister la présence de drogues par simple essuyage du front. Plusieurs travaux ont cependant montré que l'utilisation de ce test conduisait à de nombreux résultats faussement négatifs et faussement positifs [26, 29].

### **Confirmation**

Le sang est le seul liquide biologique approprié pour confirmer un usage récent de substances psycho-actives. En effet, seule l'analyse du sang par des méthodes spécifiques permet de différencier principes actifs et métabolites inactifs et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative dont les résultats peuvent donner lieu à interprétation.

Les méthodes immunochimiques ne sont pas utilisables pour ce milieu en raison d'une mauvaise sensibilité (conduisant à des résultats faussement négatifs) et d'une mauvaise spécificité, responsable de résultats faussement positifs [30]. Parmi les méthodes séparatives, la plupart des auteurs [31, 32] indiquent que la méthode actuellement la plus fiable est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS). En ce qui concerne le cannabis, l'analyse du sang par GC-MS permet d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang, avec un intervalle de confiance de 92 % [33].

De nombreuses techniques reposant sur cette méthodologie et applicables pour le sang ont été développées, dont certaines sont recommandées par la Société Française de Toxicologie Analytique pour la confirmation de la présence de drogues illicites dans le sang des conducteurs [34-36].

**Restitution du permis de conduire**

Les cheveux incorporent la plupart des xénobiotiques présents dans le sang et la sueur. Si l'analyse des cheveux ne permet pas de mettre en évidence une consommation datant de quelques heures, elle présente néanmoins un intérêt considérable. En effet la recherche de substances psycho-actives dans les cheveux, grâce à une analyse séquentielle (en coupant les cheveux en segments de 1 cm), renseigne sur le vécu toxicomane d'un sujet [37]. L'abstinence est mieux définie par cette approche que par un suivi dans les urines. Cela pourrait être d'une grande utilité pour confirmer une consommation régulière (en cas de litige) ou encore pour vérifier que le sujet a arrêté de consommer lorsqu'il s'agira de restituer un permis de conduire après suspension de celui-ci pour infraction à la législation.

**INITIATIVES EUROPÉENNES : L'EXEMPLE DE LA SARRE**

Si la peur du gendarme a démontré son efficacité avec l'alcool, il devrait logiquement en être de même avec les drogues illicites. Cette hypothèse a été très clairement démontrée par une expérience unique, réalisée en 2000 en Allemagne dans la région de la Sarre.

Dans cette région, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2000, des dépistages de drogues ont été effectués de façon très fréquente au cours des week-ends chez les jeunes de moins de 25 ans.

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus par cette opération au cours des 8 premiers mois de l'année 2000 ainsi que ceux obtenus dans le reste de l'Allemagne pendant cette même période.

	Allemagne	Sarre
Décès	— 3 %	— 68 %
Blessés graves	— 9 %	— 34 %
Blessés légers	— 6 %	— 29 %

**CONCLUSION**

Les connaissances des mécanismes d'action des drogues illicites, les résultats des études épidémiologiques, des tests sur simulateur de conduite ou encore des tests en situation réelle, démontrent bien les effets délétères de ces produits sur l'aptitude à conduire un véhicule en toute sécurité (pour soi-même et pour les autres). L'exemple de la Sarre a montré qu'une politique de prévention active pouvait résulter en une diminution considérable du nombre des accidents de la route. En France, les pouvoirs publics ont estimé que d'autres études épidémiologiques étaient encore

nécessaires avant de mettre en place une véritable politique de prévention, reposant sur l'information mais aussi sur la mise en place de dépistages systématiques. Dans l'attente du développement de tests rapides adaptés à la salive et utilisables au bord des routes, de nombreux laboratoires de toxicologie sont pourtant d'ores et déjà compétents pour effectuer la recherche des drogues illicites dans la salive. Il nous apparaît donc indispensable de mettre en place une législation visant à réprimer l'usage des psychotropes illicites chez les conducteurs, sans attendre qu'il y ait eu mort d'homme.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Décret n° 94-570 du 11 juillet 1994, *Journal Officiel*, n° 160 du 12 juillet 1994.
- [2] Décret n° 95-962 du 29 août 1995, *Journal Officiel*, n° 201 du 30 août 1995.
- [3] CHOQUET M., LEDOUX S., HASSLER C., BECK F., PERETTI-WATEL P. — Consommations de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. In : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, ed. Tendances, 2000, 6.
- [4] Observatoire National Interministériel de Sécurité Routière. « Sécurité routière. Bilan annuel, statistiques et commentaires ». Paris : La Documentation Française, 1996, 145 p.
- [5] LE CHUITON J. — Drogues illicites et sécurité routière. ISSS *Urgences Pratiques*, 1996, 19, 43-47.
- [6] CHARLIER C., VERSTRAETE A., PLOMTEUX G. — La législation dans les pays européens. In : Mura P., Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. Paris : Elsevier, 1999, 215-32.
- [7] *Journal Officiel de la République Française*, 19 juin 1999, p. 9017.
- [8] *Journal Officiel de la République Française*, 28 août 2001, p. 13759.
- [9] *Journal Officiel de la République Française*, 18 septembre 2001, p. 14802.
- [10] MURA P., PERRIN M., CHABRILLAT M., CHAUDRON H., DUMESTRE-TOULET V., BARC S., PEPIN G. — L'augmentation des teneurs en delta-9 tétrahydrocannabinol dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? *Annales de Toxicologie Analytique*, 2001, 13, 75-79.
- [11] PARIS M., TRAN N. — The existence of « Nederwiet », a new fact in the history of cannabis. *Ann Pharm Fr*, 1998, 56, 264-267.
- [12] RAGOCY-SENGLER C. — La cocaïne. In : Kintz P., Toxicologie et Pharmacologie médico-légales. Paris : Elsevier, 1998, 431-463.
- [13] Expertise collective INSERM. — Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? In : INSERM ed. Paris : Jouve, 2001.
- [14] PEPIN G., CHEZE M. — Les opiacés. In : Mura P., Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. Paris : Elsevier, 1999, 75-95.
- [15] BARNETT G., LICKO V., HOMPSON T. — Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology*, 1985, 85, 51-56.
- [16] Auto Plus. Drogue au volant, Auto Plus a testé. *Magazine Auto Plus*, 1998, 505, 48-53.
- [17] Auto Plus. Sorties de boîte : les jeunes en danger. *Magazine Auto Plus*, 2001, 659, 46-52.
- [18] DEVEAUX M., MARSON J.C., GOLDSTEIN P., LHERMITTE M., MULLER P.H. — Alcool et médicaments psychotropes dans les accidents mortels de la circulation. Étude de 132 cas dans la région Nord-Pas-de-Calais. *Sem. Hôp. Paris*, 1991, 1372-6.

- [19] MARQUET P., DELPLA P.A., KERGUELEN S. — Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France : a collaborative study. *J. Forensic Sci.*, 1998, 43, 806-11.
- [20] PEPIN G., MURA P., KINTZ P., DUMESTRE V., GHYSEL M.H., GOULLE J.P. — Recherche de stupéfiants dans le sang de conducteurs d'automobiles : résultats d'une compilation française d'expertises toxicologiques. *Toxicorama*, 1999, 11, 12-16.
- [21] MURA P., PEPIN G., MARQUET P., GOULLE J.P., DEVEAUX M., TOURNEAU J., KINTZ P. — Place des stupéfiants dans les accidents mortels et corporels de la voie publique. Résultats de 169 analyses sanguines réalisées en 1998 et 1999 à la demande d'une autorité judiciaire. *Toxicorama*, 1999, 11, 225-231.
- [22] KINTZ P., CIRIMELE V., MAIROT F., MUHLMANN M., LUDÉS B. — Analyses toxicologiques pratiquées sur 198 conducteurs accidentés. *Presse Med*, 2000, 29, 1275-1278.
- [23] MURA P., GAULIER J.M., GOULLE J.P., VINCENT F., MOULSMA M., KINTZ P. — Prévalence de l'usage récent de psychotropes licites et illicites chez 900 conducteurs accidentés : comparaison avec 900 témoins. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2001, 13, 306.
- [24] *Journal Officiel de la République Française*, 16 novembre 2001, p. 18220.
- [25] MURA P., PIRIOU A. - Le cannabis. In : Kintz P., Toxicologie et Pharmacologie médico-légales. Paris : Elsevier, 1998, 543-554.
- [26] MURA P., KINTZ P., PAPET Y., RUESCH G., PIRIOU A. — Evaluation of six rapid tests for screening of cannabis in sweat, saliva and tears. *Acta Clin Belg Suppl*, 1999, 1, 35-38.
- [27] MARQUET P., LOTFI H., DEBORD J., MERLE L., LACHÂTRE G. — Dosage des drogues illicites dans la salive : revue de la littérature. *Toxicorama*, 1996, 8, 5-14.
- [28] STAUB C. — Chromatographic procedures for determination of cannabinoids in biological samples, with special attention to blood and alternative matrices like hair, saliva, sweat and meconium. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999, 733, 119-126.
- [29] SAMYN N., VAN HAEREN C. — On-site testing of saliva and sweat with Drugwipe and determination of concentrations of drugs of abuse in saliva, plasma and urine of suspected users. *Int J Legal Med*, 2000, 113, 150-154.
- [30] MOELLER M.R., STEINMEYER S., KRAEMER T. — Determination of drugs of abuse in blood. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998, 713, 91-109.
- [31] KINTZ P., CIRIMELE V. — Testing human blood for cannabis by GC-MS. *Biomed Chromatogr*, 1997, 11, 371-373.
- [32] WELLER J.P., WOLF M., SZIDAT S. — Enhanced selectivity in the determination of delta9-tetrahydrocannabinol and two major metabolites in serum using ion-trap GC-MS-MS In Process Citation. *J Anal Toxicol*, 2000, 24, 359-364.
- [33] HUESTIS M.A., HENNINGFIELD J.E., CONE E.J. — Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta9 — tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Anal Toxicol*, 1992, 16, 283-290.
- [34] KINTZ P., CIRIMELE V., PEPIN G., MARQUET P., DEVEAUX M., MURA P. — Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. *Toxicorama*, 1996, 8, 29-33.
- [35] GAILLARD Y., PEPIN G., MARQUET P., KINTZ P., DEVEAUX M., MURA P. — Identification et dosage de la benzoylecgonine, cocaïne méthylecgonine-ester, codéine, morphine et 6-monoacétylmorphine dans le sang total. *Toxicorama*, 1996, 8 ; 17-22.
- [36] MARQUET P., LACHATRE G., KINTZ P., PEPIN G., DEVEAUX M., MURA P. — Identification et dosage des principales drogues amphétaminiques dans le sang total par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. *Toxicorama*, 1996, 8, 23-28.

- [37] CIRIMELE V. — Cannabis and amphetamine determination in human hair. *In* : Drug testing in hair. Kintz P, ed. Boca Raton : CRC Press, 1996, 181-189.

## DISCUSSION

### M. Claude BOUDÈNE

*Chez les personnes ayant consommé des « hemp foods », et particulièrement des graines, on trouve des cannabinoïdes dans les urines qui positivent les tests : cela ne peut-il pas poser des difficultés d'interprétation ?*

Non. Tout d'abord, il faut savoir que le métabolisme des cannabinoïdes est différent lorsque ceux-ci sont ingérés. En effet, dans ce cas on trouve dans le sang beaucoup plus de 11-hydroxyTHC que de delta-9 THC. Par ailleurs, dans les graines de chanvre, les principes actifs ne sont présents que dans la cuticule et en très faibles quantités, très insuffisantes pour pouvoir induire un quelconque effet chez l'homme. En conclusion, dans le cas d'ingestion de « hemp foods », on ne trouve pas de principes actifs dans le sang, ce qui souligne encore une fois l'obligation de confirmer tout test urinaire par un dosage sanguin.



## DISCUSSION GÉNÉRALE

**M. Claude-Henri CHOUARD**

*Peut-on ajouter une recommandation concernant la prévention par l'information ?*

— **Madame Nicole MAESTRACCI**

Je voudrais répondre sur la question de l'information car je suis chargée de mettre en œuvre la politique du gouvernement dans ce domaine. Lorsque le plan triennal du gouvernement a été adopté en 1999, il n'y avait eu aucune communication sur les drogues illicites depuis 1994. Depuis 1999, nous avons cherché à diffuser largement des informations, scientifiquement validées, en disant ce que nous savons et aussi ce que nous ne savons pas. Le petit livre « drogues, savoir plus, risquer moins », diffusé à 5 millions d'exemplaires, n'a fait l'objet d'aucune critique de la part des scientifiques et des professionnels. En disant la vérité, même lorsqu'elle est complexe, nous faisons appel à la responsabilité des jeunes, mais aussi des adultes qui les entourent. Nous savons en effet que tous les discours trop simplistes ou binaires ne sont pas crédibles parce que les jeunes savent qu'ils ne correspondent pas à la réalité. La dangerosité d'une situation résulte du produit consommé, mais aussi de l'intensité et du contexte de la consommation.

**M. Louis AUQUIER**

*Pourquoi ne pas faire allusion, de façon directe ou indirecte, au rapport Bernard Roques dans les recommandations de l'Académie ?*

— **M. Roger NORDMANN**

Il est fait allusion de façon indirecte à ce rapport dans les recommandations de l'Académie sur l'information concernant le cannabis et sa contribution à sa banalisation. Dans la conclusion de ce rapport figure, en effet, une affirmation surprenante selon laquelle le cannabis est dénué de neurotoxicité. Or il suffit de se reporter à deux chapitres de ce même rapport définissant l'un le terme de « neurotoxicité », l'autre les effets du cannabis pour affirmer que le cannabis est bien une substance neurotoxique. Bien que cette contradiction ait été signalée à maintes reprises, il est hautement regrettable que des messages diffusés par des chaînes de radio ou de télévision continuent à prétendre que le cannabis est dénué de neurotoxicité. De plus, le fait que la classification de la dangerosité des drogues soit établie dans ce rapport en se basant exclusivement sur le produit sans tenir compte des modalités de sa consommation et de la vulnérabilité individuelle du consommateur aboutit au message selon lequel le cannabis est « moins dangereux » que l'alcool ou le tabac. Ce message contribue, de toute évidence à la banalisation du cannabis, alors que sa consommation est très souvent associée à celle d'alcool et/ou de tabac et qu'il conviendrait, au contraire, d'insister sur ses effets délétères sur la santé, effets qui ont été largement développés au cours de la présente séance.

**M. Maurice CARA**

Le terme d'illicite ne me paraît pas bien adapté pour caractériser les drogues psychoactives. En effet, il s'agit d'un terme juridique qui dépend d'une décision législative : telle drogue peut être illicite un jour puis rendue licite. D'autre part, les médicaments anesthésiques cités sont parfaitement licites, ainsi que l'alcool, mais ils sont évidemment psychoactifs. C'est pourquoi je souhaiterais que l'on parle de drogues ou de substances psychoactives et non de drogues illicites.

— **M. Roger NORDMANN**

Nous sommes d'accord sur le fait que le terme « illicite » devrait appartenir exclusivement au domaine législatif. Nous l'avons utilisé faute d'avoir trouvé un autre adjectif incluant l'ensemble des drogues considérées au cours de la séance d'aujourd'hui, à savoir les substances psychoactives autres que l'alcool et le tabac.

**M. Etienne FOURNIER**

*Le « paysage » français de consommation de drogues s'est complètement transformé en trente ans. Il est essentiel de privilégier la notion de dangerosité du consommateur, dangerosité due aux troubles aigus recherchés au titre du plaisir espéré, obtenu au prix d'une levée des inhibitions et d'un relâchement des conduites de sécurité.*

— **M. Roger NORDMANN**

Il est, en effet, tout à fait souhaitable de développer la notion de dangerosité du consommateur et de rejeter la classification de la dangerosité des drogues en considérant exclusivement le produit.



## **A propos de la vaccination contre l'hépatite B. Plaidoyer pour un principe de protection**

*Hepatitis B vaccination.  
Pleading for the vital principle of protection*

Émile ARON \*

### **RÉSUMÉ**

*Aucune preuve scientifique ou statistique ne permet d'incriminer la vaccination contre l'hépatite B d'être la cause du déclenchement d'une sclérose en plaques. La littérature médicale mondiale souligne l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin. L'hépatite B fait encore des millions de victimes et la vaccination peut faire espérer son éradication. L'immunisation vaccinale contre les maladies infectieuses compte à son actif les plus éclatants succès de la médecine. Toutes les instances concernées par la santé publique ont le devoir de défendre la vaccination contre l'hépatite B, au nom du principe fondamental de protection.*

**MOTS-CLÉS :** VACCIN ANTIHÉPATITE B. SCLÉROSE EN PLAQUES.

### **SUMMARY**

*Hepatitis B is a worldwide disease. More than 350 million persons are chronic carriers and around one-quarter of these chronic carriers will develop cirrhosis or liver cancer within 30 years. Since 1981, more than a billion doses of hepatitis B vaccine have been used worldwide and it is considered one of the safest vaccines ever produced. The suggestion of a link between hepatitis B vaccine and demyelinating diseases has arisen because of case reports, although inevitably some people will develop symptoms of demyelination by chance after receiving hepatitis B vaccine. Scientific data could never demonstrate a causal association between hepatitis B vaccine and central nervous system diseases, including MS. However, the hypothesis of a potential causal relationship between vaccination and multiple sclerosis (MS) and other demyelinating diseases was brought to public debate by the French Health Authority after the publication of these cases. Since 1998, in France, several court decisions held pharmaceutical companies responsible for the development of multiple sclerosis in patients who were given hepatitis B vaccine on two grounds : the chronological coincidence between vaccination and the development of the plaintiffs' MS, and the fact that*

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine.

*Tirés-à-part : Professeur Émile ARON – 45, boulevard Béranger – 37000 Tours.  
Article reçu le 2 octobre 2001, accepté le 5 novembre 2001.*

*a causal link between the two cannot be excluded, although the Appeals Court did declare that « it is indisputable that there is no definite scientific evidence of a relation between vaccination and the onset of the disease ». On 1st October 1998, the French Minister of Health decided to stop hepatitis B vaccination in schools. Stopping immunization on the basis of unfounded worries has led to decreased vaccine coverage levels among children. Two recent studies published in the N Engl J Med in February 2001 confirm the lack of evidence of an association between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis. The Académie nationale de Médecine should be consulted about this major public health issue.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : HEPATITIS B VACCINE. MULTIPLE SCLEROSIS.

## INTRODUCTION

Pasteur a été élu à l'Académie nationale de médecine en 1873 avec une seule voix de majorité. Il se présenta aux élections sénatoriales dans son département du Jura et n'obtint que 62 voix ! Les découvertes du plus illustre bienfaiteur de l'humanité ont connu à leur début l'hostilité ou l'indifférence.

La liste des bienfaits de la méthode vaccinale que l'on doit à Pasteur est impressionnante. Malheureusement, son application est freinée, surtout dans les pays pauvres, par des structures médicales inadaptées et par le coût des vaccins. Les maladies infectieuses font actuellement encore dans le monde des millions de victimes. D'autre part, la vaccination est sujette encore à une opposition publique irresponsable.

Ma génération a été instruite de l'origine infectieuse des ictères. Abrami avait consacré sa thèse aux « ictères septicémiques ». Aucune cause n'étant évidente, l'ictère était baptisé « catarrhal » mais son caractère infectieux était souligné par de multiples observations épidémiologiques.

La découverte en 1964 par Blumberg d'un nouvel antigène dans le sérum d'un aborigène d'Australie marque le début d'une ère nouvelle dans l'histoire des hépatites. Blumberg, ethnologue, montra que cet « antigène Australia » était un marqueur de l'hépatite B, surnommée l'hépatite de la seringue, et affirma ainsi son origine virale.

Avec mon élève et collaborateur Philippe Maupas, nous avons convié le prix Nobel Blumberg à venir à Tours où il nous exposa ses travaux. En 1975 et 1976, Maupas alla travailler dans son laboratoire à Philadelphie, étudia la réplication du virus, isola sa nucléocapside et montra qu'elle permettait de détecter dans le sérum la présence d'antigène Australia. Outre ce diagnostic immunologique précieux, il découvrit que cette enveloppe de la particule virale avait un pouvoir vaccinant. C'est parce que la vaccination contre l'hépatite B est née à la Faculté de Médecine de Tours que je suis particulièrement sensible à la mésaventure présente de ce vaccin.

Les vaccins actuels sont efficaces et d'une bonne tolérance. Ils sont constitués d'un antigène recombinant obtenu par génie génétique. La production de ces vaccins est un des grands succès de la recherche immunologique.

## **LA VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B ET SES RÉSULTATS**

L'hépatite B est une maladie très répandue et grave. En 1978, nous avons fait part à l'Académie nationale de médecine de la fréquence de la contamination par le virus B des alcooliques chroniques (35 pour cent) et des cirrhotiques (46,5 pour cent) et déjà proposé la vaccination de cette population à risque [1]. Il existerait actuellement sur notre planète plus de 350 millions de porteurs chroniques du virus B dont 65 millions vont succomber à une maladie hépatique. Le personnel de santé, les transfusés, les hémodialysés, les drogués par voie parentérale, les adeptes du tatouage et du piercing, sont en première ligne pour être contaminés mais le virus B se transmet également par la salive et la voie sexuelle.

Les complications redoutables de l'hépatite B (hépatite fulminante, hépatite chronique, cirrhose, hépatocarcinome) sont pour la plupart tardives, ce qui représente un sérieux handicap pour l'encouragement de sa prévention par le vaccin.

La France, dès 1981, a été le premier pays à organiser la vaccination contre le virus B, d'abord contre les groupes à risque et chez les professionnels de santé. En 1994, elle a organisé la vaccination scolaire, recommandée et non obligatoire : 500 000 enfants ont été vaccinés de 1994 à 1995. La couverture vaccinale a concerné en quelques années 7 millions d'enfants et 18 millions d'adultes. En 1991, l'Organisation Mondiale de la Santé a souhaité une vaccination universelle contre le virus B.

Dans tous les pays où cette vaccination fut appliquée, les résultats ont été remarquables. Aux États-Unis, le nombre des malades atteints d'hépatite B est tombé de 11,5 pour 100 000 sujets en 1985 à 4 en 1996 [2]. Philippe Maupas, dans sa thèse de médecine en 1976 [3], avait étudié la relation entre le virus de l'hépatite B et l'hépatome, relation déjà suggérée par l'école de Dakar. Ainsi, à Taiwan [4], la vaccination a déterminé une considérable diminution des cancers primitifs du foie. Nous pourrions citer ces mêmes sons de cloche en Europe.

C'est en France, berceau de cette vaccination, que cette prévention efficace de l'hépatite B va être attaquée et condamnée alors qu'il n'existe aucune preuve scientifique d'un risque d'une affection démyélinisante.

## **LA JUSTICE ET LA VACCINATION CONTRE LE VIRUS B**

C'est la justice qui a créé en France un néfaste virus anti-vaccination. Des malades atteints de sclérose en plaques ont assigné le laboratoire fabriquant un vaccin contre l'hépatite B s'estimant victimes de ce vaccin. Le Tribunal de Grande Instance de Nanterre, en 1998, a considéré qu'il existait un ensemble d'éléments permettant de conclure avec suffisamment de certitude que le vaccin a été l'élément déclenchant.

Cette décision étonnante des magistrats a été aussitôt diffusée dans la presse écrite et audio-visuelle avide, sans contrôle, du sensationnel. On titra : « *Hépatite B. Le vaccin condamné* ».

Saisie par le laboratoire, la Cour d'Appel de Versailles, le 2 mai 2001, après avoir ordonné une expertise qui a conclu à l'absence de lien de causalité entre le vaccin et la sclérose en plaques, a cependant confirmé la décision du Tribunal de Nanterre, soulignant qu'il y avait un faisceau d'éléments concordants et que le laboratoire avait « une obligation de sécurité ». La Cour d'Appel a reconnu la responsabilité du laboratoire « au regard d'une coïncidence chronologique et d'un faible risque qui ne peut pas être exclu en l'état de la science ».

Ce jugement regrettable interpelle la Médecine. Après le principe de précaution dont notre Compagnie a dénoncé les conséquences inquiétantes pour l'exercice de notre art, voici que le Droit français invoque le principe de coïncidence ! Si ce principe fait jurisprudence, les procès vont pleuvoir et les indemnités grever les caisses publiques et privées. Dans ma province, un brave père de famille attribue la leucémie de sa fille à la proximité d'un pylône de téléphonie.

En 1805, Bretonneau [5], auquel on doit l'invention du tube capillaire pour le transport de la vaccine, écrivait à son ami Cloquet qu'il considérait que les accidents attribués à la vaccination antivariolique étaient des coïncidences.

Les coïncidences, a écrit Baudelaire, « sont des grosses pierres d'achoppement dans la route de ces pauvres penseurs qui ne savent pas le premier mot de la théorie des probabilités ». Le simple bon sens n'autorise pas, en effet, à assimiler la coïncidence à la causalité, et pour établir une responsabilité en matière pénale la découverte d'une faute est essentielle. Quant à l'obligation de sécurité, création jurisprudentielle au profit des victimes de toutes sortes d'accidents, peut-on l'appliquer à la vaccination contre le virus B, pratiquée dans le monde entier et pour laquelle toutes les études sont en défaveur d'un quelconque rapport avec la sclérose en plaques ?

## **TOUTES LES ÉTUDES SONT EN FAVEUR DE L'INNOCUITÉ DU VACCIN CONTRE LE VIRUS B**

Les réactions du corps médical français contre la reconnaissance par la justice d'un lien de causalité entre le vaccin et la sclérose en plaques ont été unanimes. Citons les plumes autorisées de Didier Sicard [6] et de Pierre Opolon [7], ainsi que les conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, issues des notifications d'événements indésirables survenus après l'injection du vaccin recueilli par les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Pendant 10 années (1989-1999), alors qu'en France 27 millions de personnes ont été vaccinées et que l'incidence de la sclérose en plaques est estimée entre 2 000 et 2 500 nouveaux cas par an, 187 cas d'affections démyélinisantes du système nerveux central ont pu être étudiés, dont 142 scléroses en plaques. L'analyse récente des données cliniques et épidémiologiques par la Commission Nationale de Pharmacovigilance n'a pas pu déterminer de filiation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue ou l'évolution d'une sclérose en plaques [8].

Cette conclusion de la pharmacovigilance française est corroborée par les travaux étrangers les plus récents. Aux États-Unis, Ascherio et *al.* [9] ont étudié deux grandes populations d'infirmières, donc vaccinées obligatoirement, concernant 121 700 femmes depuis 1976 et 116 671 depuis 1985. Ils ont recensé parmi elles 192 femmes atteintes de sclérose en plaques et leur analyse les a amenés à conclure qu'il n'y avait pas d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. Christian Confavreux et coll. [10] ont cherché à déterminer si une vaccination (anti-hépatite B, antigrippale, antitétanique) pouvait augmenter le risque de rechute d'une sclérose en plaques préexistante. D'après l'analyse de 643 malades atteints de cette affection, la réponse a été négative. Au Canada, le suivi rigoureux, entre 1992 et 1998, de 260 000 adolescents vaccinés contre l'hépatite B n'a pas montré d'augmentation du nombre des scléroses en plaques par comparaison avec le même nombre d'adolescents suivis de 1986 à 1992. Il en est de même en France, en Angleterre et au Sénégal.

## **LES CONSÉQUENCES EN FRANCE DE LA RECONNAISSANCE JURIDIQUE D'UN LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE LE VACCIN ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

Ces décisions de justice sont venues aggraver la rumeur qui courait depuis 1995.

Malgré la confirmation partout ailleurs dans le monde de l'innocuité du vaccin, la campagne de vaccination contre l'hépatite B a été gravement compromise en France. En dépit du risque injustifié d'une affection démyélinisante du système nerveux central, alors que plus d'un milliard de doses ont été administrées depuis 1981 dans le monde sans dommage, le ministre de la Santé, en octobre 1998, a suspendu la campagne de vaccination dans les écoles au nom du principe de précaution.

Le Réseau National de Santé Publique estime que, sur une population de 800 000 enfants non vaccinés, le virus B sera responsable de 3 hépatites fulminantes, 60 à 150 infections chroniques cirrhogènes et 12 à 30 cancers primitifs du foie.

La stratégie vaccinale recommandable aujourd'hui est la vaccination du nourrisson qui confère une protection à vie et évite les rappels. Déplorons que la couverture vaccinale des nourrissons en France ait chuté de 27,7 % en 1998 à 22,5 % en 1999.

## **CONCLUSION**

L'Académie nationale de médecine n'a pas été consultée sur ce problème majeur de santé publique. Nous pensons qu'il convient qu'elle étudie cette situation paradoxale où la justice ne parle plus la même langue que la science, ne tenant pas compte des conclusions des expertises, s'appuyant sur un principe de coïncidence,

porte ouverte à toutes les erreurs et négligeant le principe fondamental de protection auquel on doit les plus retentissantes conquêtes de la Médecine.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ARON E. et *al.* — Cirrhose alcoolique du foie et virus de l'hépatite B. *Bull Acad Natle Méd.*, 1978, 162, 9.
- [2] US Dept of Health and Human Services, CDC 1998.
- [3] DRUCKER J., GOUDEAU A., MAUPAS P. — Virus de l'hépatite B et cancer primitif du foie. Tours : Thèse de Médecine, 1976.
- [4] CHANG M.H. et *al.* — Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.*, 1997, 336 (26), 1855-9.
- [5] ARON E. — Bretonneau, le médecin de Tours, p 100. Chambray-les-Tours : CLD, 1979.
- [6] SICARD D. — Vaccination contre l'hépatite B ou lâcher la proie pour l'ombre. *Rev Med Interne.*, 1999, 20, 119-20.
- [7] OPOLON P. — Vaccination contre l'hépatite B : une condamnation moyenâgeuse. *AIM*, 2001, 72, 5.
- [8] SOUBEYRAND B. et *al.* — Pathologies démyélinisantes du système nerveux central rapportées après vaccination contre l'hépatite B avec GenHevac B. Bilan de 10 années de notifications spontanées (1989-1998). *Presse Med.*, 2000, 29, 775-80.
- [9] ASCHERIO A. et *al.* — Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med.*, 2001, 344, 327-32.
- [10] CONFAVREUX C. et *al.* — Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.*, 2001, 344, 319-26.

## DISCUSSION

### M. René MORNEX

*A la suite de la polémique concernant le développement de lésions démyélinisantes à la suite de vaccinations contre l'Hépatite B, y'a-t-il eu une reprise des essais de tolérance sur l'animal ?*

Je fais entière confiance aux laboratoires producteurs du vaccin pour avoir effectué tous les essais de tolérance requis.

### M. Jean PAOLAGGI

*Le cas de la vaccination contre l'Hépatite B n'est-il pas le seul exemple où des organismes non scientifiques (Tribunaux ou Autorités sanitaires) jugent des relations de causalité ? Il existe des méthodologies scientifiques éprouvées pour cela. Or les publications scientifiques*

*n'ont jamais conclu à la preuve d'une relation de causalité entre la vaccination contre l'Hépatite B et la sclérose en plaques. L'Académie ne devrait-elle pas se préoccuper de cette question et attirer l'attention des autorités sanitaires sur cette anomalie majeure et sur les conséquences qui risquent d'en découler ?*

Mon propos a été justement d'attirer l'attention de l'Académie sur cet important problème et de susciter une réaction qui me semble indispensable.

**M. Roger HENRION**

*La recherche de l'antigène HBs est légalement obligatoire au 6<sup>e</sup> mois de la grossesse depuis 1992. Si la mère en est porteuse, il est obligatoire de faire à la naissance une séro-vaccination associant gammaglobulines spécifiques anti-HBs avant la 12<sup>e</sup> heure et vaccin. Cette prophylaxie a réduit le risque de transmission de la mère à l'enfant de plus de 90 %, avec un risque vaccinal nul.*

Il est utile de souligner, comme vous venez de l'exprimer, que le risque vaccinal est nul chez le nourrisson.

**M. Claude DREUX**

*Actuellement il existe une campagne contre l'hydroxyde d'aluminium présent dans de nombreux vaccins. L'Académie devrait prendre position sur la vaccination que l'application démesurée du principe de précaution risque de déconsidérer.*

Les campagnes néfastes des Ligues contre les vaccinations doivent être combattues comme « non assistance à personne en danger ».

**M. Pierre TIOLLAIS**

*Il serait souhaitable que l'Académie prenne contact avec M. Bernard Kouchner pour lui demander de rétablir la vaccination contre l'hépatite B chez les adolescents.*

Je souhaite, comme vous, cette démarche.

**M. Charles LAVERDANT**

*Il faut vous remercier d'avoir une nouvelle fois attiré l'attention sur l'innocuité du vaccin anti-hépatite B et surtout sur son intérêt alors que la France déplore probablement encore près de 3 000 cas aigus annuels observés par les seuls généralistes. L'atteinte démyélinisante centrale n'est d'ailleurs pas le seul risque incriminé. Récemment, en effet, un nouveau type de lésion histopathologique, la macrofasciite à macrophages, a fait son apparition et certains accusent le vaccin anti-hépatite B d'être à l'origine de cette affection, en raison de son adjuvant à l'hydroxyde d'alumine, lequel constituerait l'essentiel des inclusions intramacrophagiques. Cette relation, essentiellement française, concernerait aussi les rappels de vaccin anti-T et anti-DT, l'adulte étant le plus souvent touché (plus de 70 % des cas ont 40 ans et plus) alors qu'enfants et adolescents (les mieux vaccinés contre le virus B) sont moins*

*atteints. De telles constatations sont ainsi, parmi quelques autres, à l'origine de la création par l'OMS, en septembre 1999, du Comité Consultatif de sécurité des vaccins qui, pour le moment, estime ne pas disposer de suffisamment d'éléments pour justifier une quelconque recommandation.*

Je m'associe à votre suggestion. Nous devons tout faire pour obtenir rapidement la réhabilitation par nos autorités du vaccin contre l'hépatite B.



## Vitamine D et grossesse

### *Vitamin D and pregnancy*

Bernard-Louis SALLE \*, Edgar DELVIN \*\*, Francis GLORIEUX \*\*\*

#### RÉSUMÉ

*Durant la grossesse le taux plasmatique de 25(OH)D, la forme circulante de la vitamine D, est corrélé à l'apport alimentaire ; le taux de 1.25(OH)2D, la forme circulante active de la vitamine D est élevé durant la grossesse à un taux au-delà de 200 pmol/l. Le fœtus est entièrement dépendant de sa mère pour son apport en vitamine D et il existe une corrélation hautement significative entre les taux plasmatiques maternel et fœtal de 25(OH)D. La carence maternelle en vitamine D entraîne une diminution de poids du fœtus, une minéralisation osseuse insuffisante et une adaptation néonatale du métabolisme phosphocalcique perturbée avec hypocalcémie fréquente.*

MOTS-CLÉS : GROSSESSE. VITAMINE D. FOETUS. NOURRISSON.

#### SUMMARY

*During pregnancy maternal serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D correlate with dietary vitamin D intake. Maternal serum concentrations of 1.25-dihydroxyvitamin D the hormonal circulating and active form of vitamin D are elevated, during pregnancy. 1.25-dihydroxyvitamin D is synthesized mainly by the decidual cells of the placenta and allows for increased calcium absorption. The fetus is entirely dependent on the mother for its supply of 25(OH)D which is believed to cross easily the placenta. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the fetus and the newborn. Birth weight is decreased, bone mineralization is impaired and neonatal hypocalcemia is frequent. In countries where dairy products are not routinely supplemented in vitamin D maternal vitamin D supplementation during pregnancy is necessary.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : PREGNANCY. VITAMIN D. FETUS. NEW BORN.

---

\* Hôpital E. Herriot – Service de néonatalogie – Place d'Arsonval – 69437 Lyon cedex 03.

\*\* Hôpital Ste Justine – Service de biochimie – Montréal – Canada.

\*\*\* Shriner's Hospital – Département de Génétique – Montréal – Canada.

*Tirés-à-part* : Professeur Bernard-Louis SALLE, à l'adresse ci-dessus.

Article reçu le 20 décembre 2000, accepté le 26 février 2001.

## INTRODUCTION

De nombreuses études cliniques réalisées ces dernières années ont permis de mieux connaître le métabolisme phosphocalcique et celui de la vitamine D chez la femme enceinte et leur retentissement chez le fœtus et le nouveau-né. En particulier les avancées récentes dans les moyens d'exploration de la minéralisation osseuse mettent en évidence l'importance du statut vitaminique D maternel sur le contenu minéral osseux du fœtus. En faisant un rappel du métabolisme de la vitamine D nous voulons rapporter nos résultats sur le métabolisme de la vitamine D chez la femme enceinte et montrer l'influence sur le fœtus et le nouveau-né [1-4].

## LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

La vitamine D<sub>3</sub> ou cholecalciférol est généralement considérée comme une pro-hormone synthétisée du derme après exposition aux ultraviolets ; le 7-déhydrocholesterol est converti en précholecalciférol puis après isomérisation en cholecalciférol. La vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol est produite dans les plantes par l'irradiation des ergostérols par les ultraviolets. Les vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont équivalentes en terme d'activité vitaminique D quand elles sont présentes dans le régime alimentaire. Les vitamines D liposolubles sont absorbées dans l'intestin et transportées par le système lymphatique au foie. Vitamine D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont captées par les cellules hépatiques pour être transformées en 25(OH)D par hydroxylation sur le carbone 25 sous l'influence d'une 25 hydroxylase. La 25(OH)D plasmatique représente la principale forme circulante de vitamine D et ainsi la concentration plasmatique de 25(OH)D doit être regardée comme un bon index du statut vitaminique D d'un individu. Son taux doit être supérieur à 40 nmol/L. Chez l'humain, la synthèse endogène après exposition au soleil est une source importante de vitamine D. Mais des variations saisonnières du taux plasmatique sont observées chez l'adulte et l'enfant. En particulier au printemps dans les pays nordiques ou en France dans le Nord les taux plasmatiques sont très bas, inférieurs à 40 nmol/L. En réalité la source la plus importante de vitamine D est représentée par un apport vitaminique médicamenteux, l'alimentation ne contenant que très peu de vitamine D<sub>2</sub> [5-6].

Transportée par le plasma, la 25(OH)D est amenée aux cellules proximales du tube contourné rénal où une variété de métabolites sont synthétisés. Le plus important et biologiquement actif est la 1-25 di-hydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) qui joue un rôle déterminant dans le métabolisme du calcium [5].

La diminution du calcium plasmatique ionisé et l'élévation de la sécrétion de parathormone (PTH) stimulent la synthèse de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Au contraire, une concentration élevée de ce métabolisme inhibe la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH). La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D est responsable de l'absorption intestinale du calcium par le duodénum, en synergie avec elle, la PTH stimule la mobilisation du

calcium à partir de l'os en agissant sur la résorption osseuse. Il a été démontré que la 1.25-(OH)<sub>2</sub>D agit par l'intermédiaire de récepteurs de surface membranaire alors qu'il n'existe aucun récepteur pour la vitamine D ou la 25 OHD. De plus l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation avec le récepteur de l'acide rétinoïque précède la liaison du complexe hormonal à des éléments localisés sur des sites promoteurs des différents gènes qui codent pour l'ostéocalcine et la PTH [7].

## **GROSSESSE ET VITAMINE D**

Durant la grossesse, les modifications du métabolisme phosphocalcique sont nombreuses. En particulier la concentration sanguine du calcium total diminue progressivement pour atteindre une valeur comprise entre 2 et 2.2 mmol/L à la fin du dernier trimestre. En revanche, le calcium ionisé plasmatique ne varie pas. La variation du calcium total plasmatique est secondaire à l'augmentation du volume extracellulaire et du volume plasmatique [1-2].

Le taux plasmatique de 25 OHD au cours de la grossesse est en relation avec l'apport alimentaire en vitamine D, la saison de l'année et la résidence de la mère plus qu'en rapport avec le stade de la grossesse. Lorsque l'apport en vitamine D exogène ou endogène est suffisant, la concentration en 25 OHD plasmatique chez la femme gestante est normale et non différente de celle observée chez une femme non gestante. A l'inverse, la concentration en 25(OH)D plasmatique est abaissée si les apports exogènes ou la synthèse endogène sont abaissés. Toutefois la grossesse par elle-même serait capable de perturber le métabolisme de la vitamine D au cours des dernières semaines de la gestation. En effet, à cette période de la grossesse, le taux de 25(OH)D n'est plus corrélé avec l'apport en vitamine D et devient moindre chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte. Le passage transplacentaire de la 25(OH)D au cours du dernier trimestre pourrait être responsable de la diminution du taux plasmatique maternel suggérant ainsi que les besoins maternels en vitamine D pourraient être augmentés en fin de grossesse [4].

A l'inverse, le taux plasmatique de 1.25-(OH)<sub>2</sub>D maternel s'élève significativement durant toute la grossesse et ce dès la conception pour atteindre au moment de l'accouchement des valeurs supérieures à 200 pmol/L alors que la normale est comprise entre 60 et 80 pmol/L [8-9]. Cette élévation de la 1.25-(OH)<sub>2</sub>D plasmatique entraîne une augmentation de plus de 50 % de l'absorption intestinale du calcium. La première hypothèse tendant à expliquer cette augmentation de la 1.25-(OH)<sub>2</sub>D plasmatique serait l'existence d'une hyperparathyroïdie physiologique pendant la grossesse. Mais plusieurs études ont montré que les taux circulants de PTH immunoréactive étaient tout à fait normaux [10]. Plus récemment Allgrove et coll. ont montré que la fraction biologiquement active de la PTH était légèrement plus élevée au cours de la grossesse pouvant ainsi expliquer partiellement l'augmentation de synthèse de 1.25-(OH)<sub>2</sub>D [11]. En l'absence de confirmation d'une hyperparathyroïdie au cours de la grossesse, une deuxième hypothèse suggérée par Bouillon et *al.*

était une augmentation au cours de la grossesse de la protéine transporteuse de la vitamine D (vitamin D Binding Protein ou DBP) [12]. Ces auteurs ont montré que le taux de cette protéine augmente de la dixième semaine au troisième trimestre de la gestation si bien que l'élévation du taux de  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  pourrait être secondaire à l'élévation de la protéine transporteuse, sans qu'il n'y ait de modification de la fraction libre de la  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  plasmatique. Enfin, Delvin et coll [9] et Weisman et coll. [13] ont montré l'existence d'une synthèse placentaire de  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  au cours de la grossesse. En effet les cellules déciduales placentaires du côté maternel sont capables, *in vitro*, d'hydroxyler la  $25\text{(OH)D}$  en  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$ , si bien que l'élévation plasmatique de la  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  observée chez la femme enceinte serait due à une synthèse extra-rénale. L'enzyme placentaire semblerait, au contraire de l'enzyme rénal, échapper au mécanisme de *feed-back* régulant les taux de  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  plasmatique.

### Le fœtus

Les études du métabolisme phosphocalcique fœtal ne se font pratiquement qu'au moment de l'accouchement. Pour cette raison celle des prématurés à la naissance est très informative car elle permet l'étude de ce métabolisme au cours du dernier trimestre de la grossesse. Plus récemment, des études à partir des ponctions de cordon réalisées au cours du deuxième trimestre de la grossesse ont apporté des renseignements complémentaires sur l'homéostasie phosphocalcique du fœtus [9].

Comme pour la quasi-totalité des mammifères, la concentration plasmatique du calcium chez le fœtus humain est supérieure à celle de la mère au cours du dernier trimestre de la gestation. Ceci a été montré pour le calcium total mais aussi pour le calcium ionisé et le calcium ultrafiltrable, ce qui prouve que le gradient fœto-maternel est une entité réelle et non le résultat possible de l'augmentation de capacité de transport du placenta [1, 4].

A l'inverse de la calcémie, le taux des métabolites plasmatiques de la vitamine D est toujours plus bas chez le fœtus que chez la mère. Le taux plasmatique de  $25\text{(OH)D}$  représente environ 60-70 % du taux maternel. Il est significativement corrélé avec le taux de la mère. Le taux de  $25\text{(OH)D}$  est détectable dès la 22<sup>e</sup> semaine de gestation [8, 9]. Ceci suggère

- que les capacités d'hydroxylation par le fœtus sont faibles,
- que la synthèse de  $25\text{(OH)D}$  est diminuée à la naissance du fait de l'augmentation lors de l'accouchement des taux d'hormone de croissance et de cortisol.

La  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  est également détectable chez le fœtus humain dès la 22<sup>e</sup> semaine de gestation le taux étant toujours plus bas chez le fœtus que chez la mère. La synthèse rénale de  $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$  par le fœtus a été montrée dans des modèles animaux (lapin, mouton, cochon et rat). En particulier, Ross a montré que chez la brebis une néphrectomie pratiquée chez le fœtus diminue considérablement le taux circulant

foetal de  $1.25-(OH)_2D$  [14]. Par ailleurs, nous avons montré que chez le fœtus humain anéphrique (agénésie rénale congénitale aboutissant au syndrome de Potter) le taux plasmatique de  $1.25-(OH)_2D$  était de deux tiers plus bas que chez le fœtus normal de même âge gestationnel. Ainsi le taux circulant de  $1.25-(OH)_2D$  chez le fœtus dépend pour 2/3 de la synthèse du rein fœtal et pour 1/3 du compartiment fœto-placentaire. Les taux de  $1.25-(OH)_2D$ , plus élevés chez le prématuré que chez le fœtus à terme, peuvent donc s'expliquer par l'activation de la synthèse rénale de  $1.25-(OH)_2D$  en fonction de la calcémie, celle-ci étant plus basse chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

## **LE PASSAGE TRANSPLACENTAIRE**

La  $25(OH)D$  traverse aisément la barrière placentaire car une corrélation très significative existe entre le taux maternel et le taux du nouveau-né à la naissance [9]. Ainsi, le pool vitaminique D du fœtus dépend de celui de la mère expliquant la fréquence des hypocalcémies néonatales dans les pays où les mères sont carencées en vitamine D. La  $1.25-(OH)_2D$  traverse le placenta dans certaines espèces (brebis, vache) mais pas dans d'autres (rat, lapin). Chez l'humain, les études sont assez contradictoires mais il semble néanmoins que la fraction libre non liée à la protéine transporteuse (DBP) puisse traverser le placenta. Chez les mères traitées par  $1.25-(OH)_2D$  pour une hypoparathyroïdie ou un rachitisme vitaminorésistant par exemple, les taux circulants observés chez le fœtus sont très élevés suggérant que la  $1.25-(OH)_2D$  administrée à titre thérapeutique et restée sous forme libre ait pu traverser le placenta [15]. A l'extrême ce passage transplacentaire important peut mettre en repos  $1\alpha$ -hydroxylase rénale du fœtus.

## **LES RELATIONS MATERNO-FCETALES ET LEURS CONSÉQUENCES SUR LE STATUT EN VITAMINE D DU NOUVEAU-NÉ**

Il est intéressant de connaître le retentissement foetal et néonatal d'une carence en vitamine D maternelle [4].

Dans les populations mal nourries avec apport calcique faible où coexiste habituellement une déficience en vitamine D, les enfants présentent à la naissance un rachitisme plus ou moins sévère responsable de fractures osseuses [16-18]. De telles observations historiques sont malheureusement encore rapportées de nos jours dans les pays industrialisés, dans certaines familles d'immigrants dont les mères présentent des carences sévères en vitamine D ou encore dans les pays où la pratique religieuse interdit aux femmes toute exposition solaire, en particulier en Arabie Saoudite ou en Iran comme nous venons de le montrer [19].

Brooke a constaté chez des femmes asiatiques végétariennes vivant à Londres des taux circulants de vitamine D très bas ; 36 % des femmes et 32 % des enfants avaient

même des taux indétectables de 25(OH)D et 50 % des enfants avaient des taux de phosphatases alcalines très élevés à la naissance [16]. Dans une étude randomisée en double aveugle, il a été montré qu'une supplémentation en vitamine D durant le dernier trimestre de la grossesse (1 000 UI/j) était efficace pour augmenter le statut vitaminique D de la mère et du fœtus, en outre, le groupe d'enfants non traités avait un poids de naissance inférieur et un défaut d'ossification pathologique par rapport au groupe contrôle. Plus récemment Delvin et *al.* ont rapporté dans des études contrôlées que l'administration de vitamine D en fin de grossesse (soit 1 000 UI/j ou une dose de charge de 100 000 UI au début du 3<sup>e</sup> trimestre) entraînait une meilleure adaptation du métabolisme phosphocalcique chez le nouveau-né à terme ou prématuré avec diminution de la chute de la calcémie en période néonatale. De plus, l'incidence d'hypocalcémie néonatale précoce et tardive était diminuée [20].

Il est possible d'étudier le contenu minéral osseux de l'ensemble du squelette d'un nouveau-né grâce à l'absorptiométrie aux rayons X à double énergie (Dual energy X Ray absorptiometry ou DXA). Cette méthode s'est avérée une technique fiable précise non invasive d'exploration de la minéralisation osseuse du petit nourrisson. Nous avons montré que les enfants naissant en France ont un contenu minéral osseux inférieur à celui des nouveau-nés américains [4]. Il est possible que cette observation soit en rapport avec une certaine carence en vitamine D des femmes enceintes en France par rapport au statut des femmes nord-américaines. En effet, nous savons que les femmes enceintes françaises ont des taux bas de 25(OH)D circulants, se situant parfois dans les limites des taux associés au rachitisme (inférieurs à 25 nmol/L). A l'inverse, aux Etats-Unis, les taux observés chez les femmes enceintes sont plus élevés probablement du fait d'une consommation de produits laitiers enrichis en vitamine D et de tablettes multivitaminées [21].

Toutes ces études montrent qu'il existe une corrélation étroite entre le statut vitaminique D de la mère et celui du fœtus et que le statut vitaminique de la mère influence significativement l'homéostasie calcique néonatale et la minéralisation osseuse du fœtus et par conséquent du nouveau-né. Aussi dans les pays où l'ensoleillement est déficient (pays nordiques), dans les pays où les habitudes culturelles et religieuses interdisent l'exposition au soleil des femmes, enfin dans les pays où l'alimentation n'est pas enrichie en vitamine D (cas de la France) il est nécessaire de supplémenter en vitamine D le régime des femmes enceintes durant le dernier trimestre de la grossesse, de 800 à 1 000 UI/j. Plus simplement une dose de charge de l'ordre de 100 000 U peut être administrée au début du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. C'est ce qui est recommandé par le Collège des Obstétriciens et la Société Française de Pédiatrie en France en raison d'une carence vitaminique D dans la population générale.

## CONCLUSION

Les obstétriciens et les pédiatres doivent veiller à assurer des apports en vitamine D durant la grossesse et dès les premiers jours de vie du nouveau-né en maternité. Chez

la femme enceinte, les doses de vitamine D sont soit de 1 000 UI par jour durant le dernier trimestre de la grossesse soit une dose unique de 100 000 UI au début du 3<sup>e</sup> trimestre (Collège des obstétriciens 1997). Chez le nouveau-né au sein, les doses de vitamine D sont de 1 000 UI par jour car le lait de femme ne contient pas de vitamine D et chez l'enfant soumis à l'allaitement artificiel les doses varient de 400 à 800 UI par jour (Société Française de Pédiatrie). Ceci représente un besoin de santé publique si l'on veut assurer une minéralisation osseuse du fœtus adéquate, diminuer le nombre des hypocalcémies néonatales et du rachitisme chez le nourrisson.

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] PITKIN R.M., CRUIKSHANK D.P., SCHAUBERGER C.W., et al. — Fetal calciotropic hormones and neonatal calcium homeostasis. *Pediatrics*, 1980, 66, 77-82.
- [2] PITKIN R.M., CRUIKSHANK D.P., SCHAUBERGER C.W., et al. — Calcium metabolism in normal pregnancy : a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 133, 781-787.
- [3] BISHOP N.J., SALLE B.L. — Perinatal vitamin D actions in Eldman D, Glorieux FH, Wesley Pike eds. *Vitamin D* New York Academic Press, 1997, 533-8.
- [4] SALLE B.L., DELVIN E., LAPILLONNE A., BISHOP N.J., GLORIEUX F.H. — Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71, 1317S-1324S.
- [5] DE LUCA H.F. — Vitamin D metabolism and function ; in Gross, Grumbach, Labbart et al. (eds) : *Monographs in Endocrinology*. New York Springer, 1979, vol 13.
- [6] CLEMENS T.L., HOLICK M.F. — Recent advances in the hormonal regulation of calcium and phosphorus in adult animals and humans ; In Holick, Anast, Gray (eds) : *Perinatal Calcium and Phosphorus Metabolism*. Amsterdam : Eksevuern, 1983, p. 1.
- [7] PIKE J. — The vitamin D receptor and its gene. In Feldman D. Glorieux F.H and Pike J.W : *Eds Vitamin D* New York Academic Press, 1997, 105-125.
- [8] SALLE B.L., GLORIEUX F.H., DELVIN E.E. — Perinatal vitamin D metabolism. *Biol Neonate*, 1988, 54, 181-7.
- [9] DELVIN E.E., SALLE B.L., GLORIEUX F.H. — Vitamin D and calcium homeostasis in pregnancy : feto-maternal relationships. In : FH Glorieux ed. *Rickets*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Raven Press Ltd, 1994, 59, 484S-91S.
- [10] DAVIS O.K., HAWKINS D.S., RUBIN L.P. et al. — Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67, 850-2.
- [11] ALLGROVE J., ADAM I.S., MANNING R.M., RIORDAN J.L. — Cytochemical bioassay of parathyroid hormone in maternal and cord blood. *Arch Dis Child*, 1985, 60, 100-5.
- [12] BOUILLON R., VAN ASSCHE F.A., VAN BAELEN H.V., et al. — Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1.25-dihydroxyvitamin D3 : significance of the free 1.25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Clin Invest*, 1981, 67, 589-596.
- [13] WEISMAN Y., MARELL A., EDELSTEIN. et al. — 1.25 dihydroxyvitamin D3 and 24-25 dihydroxyvitamin D3 *in vitro* system by human decidua and placenta. *Nature*, 1979, 281, 317-319.
- [14] ROSS R., CARF A.S., ROBINSON et al. — Perinatal 1.25(OH)<sub>2</sub>D in the sheep and its role in the maintenance of transplacental calcium gradient. *J. Endocrinol.*, 1980, 87, 17-8.

- [15] SALLE B.L., BERTHEZENE F., GLORIEUX F.H., et al. — Hypoparathyroidism during pregnancy treatment with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 52, 810-813.
- [16] BROOKE O.G., BUTTERS F., WOOD C. — Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br J Clin Res*, 1981, 283, 1024.
- [17] BROOKE D.G., BROWN I.R.F., BONE C.D.M., et al. — Vitamin D supplements in pregnant Asian women : effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*, 1980, 280, 751-4.
- [18] MONCRIEF M., FADAHUNSI T.O. — Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*, 1974, 49, 810-1.
- [19] BASSIR M., LABORIE S., LAPILLONNE A., CLARIS O., CHAPPUIS M.C., SALLE B.L. — Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates. *Acta Paediatr*, 2001, 90, 577-79.
- [20] DELVIN E.E., SALLE B.L., GLORIEUX F.H., et al. — Vitamin D supplementation during pregnancy : effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr*, 1986, 109, 328-34.
- [21] NAMGUNG R., MIMOUNI F., CAMPAIGNE B.N., HO M.L., TSANG R.C. — Low bone mineral content in summer-born compared with winter-born infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 15, 285-8.

## DISCUSSION

### M. Maurice TUBIANA

*Chez les femmes iraniennes qui à cause du voile ont des taux très faibles de vitamine D, observe-t-on plus d'ostéoporose quand elles prennent de l'âge et leurs enfants souffrent-ils de rachitisme ?*

Je ne peux pas répondre à la première question mais au moment de l'accouchement elles avaient des signes biologiques d'ostéomalacie (*Acta Paediatrica*, 2001, 90, 577-579). Les enfants nouveau-nés n'ont pas eu de radiographies osseuses mais eux aussi ont une élévation de la para-hormone circulante et des phosphatases alcalines.

### M. Géraud LASFARGUES

*Comment expliquer que des jeunes femmes ont une carence en vitamine D ? Pourquoi les laits industriels pour adultes ne sont-ils pas vitaminés (apport de 400 U de vitamine D par litre) ?*

Le lait de vache et les laits industriels ne sont pas enrichis en vitamine D en France car la vitamine D est considérée comme un médicament délivré sur ordonnance dans les pharmacies. De plus au sein de l'Union Européenne la France n'est pas isolée ; d'autres pays comme la Belgique et l'Italie n'enrichissent pas le lait industriel. En fait il faut une recommandation européenne.

### M. Claude MOLINA

*Les pneumo-phtisiologues ont une mauvaise « image de marque » de la vitamine D, car avant l'ère des antibiotiques antituberculeux ils avaient observés, chez les enfants dont on*



*traitait la primo-infection par des doses importantes de vitamine D, un syndrome d'hyper-vitaminose, décrit par les pédiatres (Pr. R. Debré) traduit par vomissements, fièvres et altération rénale. Ne risque t'on pas de tels syndromes en apportant à la femme enceinte et donc au nouveau-né, des doses importantes supplémentaires en vitamine D ? La forme la plus facile d'apport en vitamine D chez la femme enceinte est représentée par le lait « fortifié ». Or chez la femme enceinte aux antécédents familiaux ou personnels d'allergie, il est recommandé d'éviter le lait dans les derniers mois de la grossesse. Ne risque t'on pas d'accroître ainsi le risque d'allergie chez l'enfant ?*

Pour l'instant les laits industriels en France ne sont pas enrichis en vitamine D. De plus une dose de 1 000 UI par jour, dans notre expérience, n'entraîne jamais de taux élevé de 25 OH D plasmatique (Salle et coll *J. Pediat gastroenterol. Nut.*, 2000, 31, 15, 62-5).

### **M. Claude DREUX**

*Y'a-t-il un rapport entre l'hypocalcémie du nouveau-né et la diminution du capital osseux chez le jeune adulte ? Retentissement sur l'ostéoporose et les fractures post-ménopausiques ?*

Je n'ai pas de réponse à cette question, mais il est bien démontré que des maladies durant la période fœtale ou néonatale peuvent avoir un retentissement à long terme ; par exemple la diminution à l'adolescence du capital osseux (Peak bone mass) par carence calcique ou vitamine D est responsable d'une ostéoporose plus importante à partir de l'âge de 60 ans, en particulier chez la femme ménopausée. Donc il faut s'interroger sur la possibilité d'un retentissement à plus ou moins long terme d'une hypocalcémie néonatale.

### **M. Pierre DELAVEAU**

*La consommation du lait directement ou entrant dans les préparations culinaires domestiques a fortement diminué dans les milieux urbains. Beaucoup d'enfants se complaisent à absorber des produits composés à caractères organoleptiques plus flatteurs que le lait ? Quelle est la stabilité de la vitamine D au cours de la fabrication et de la conservation des fromages ?*

Aux Etats-Unis l'enrichissement se fait à la laiterie. Il est démontré que les produits dérivés du lait conservent une teneur en vitamine D appréciable que ce soit la crème, le beurre. La vitamine D est liposoluble et donc se fixe dans la phase lipidique des nutriments ; elle est thermostable. Je pense qu'elle est présente dans les fromages qui sont toujours riches en graisses.



## La médecine transfusionnelle des années 2000, à propos d'une réforme

*Transfusion Medicine for the next decade.  
Consequence of a reform*

Patrick HERVÉ \*

### RÉSUMÉ

*La création de l'Établissement français du sang (EFS) a été inscrite dans la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative à la sécurité sanitaire. L'EFS est un opérateur unique de la transfusion sanguine, structure juridique unique, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. L'EFS organise sur l'ensemble du territoire les activités de la chaîne transfusionnelle, favorise les activités de recherche et participe à la coopération scientifique internationale. Il peut exercer des activités de biologie médicale et des activités de thérapie cellulaire et tissulaire. Dans le cadre du nouveau schéma territorial 2000-2004 de la transfusion, l'EFS dispose d'un réseau de 18 établissements, 14 en métropole, 4 dans les départements d'Outre-Mer (43 dans le précédent schéma), qui comprend 18 plateaux techniques de qualification biologique des produits sanguins et 27 de préparation/transformation/stockage. Pour les activités de prélèvement et de distribution et dans le respect du principe de proximité vis-à-vis du donneur et du malade, il existe 220 sites sur l'ensemble du territoire. Dans les axes stratégiques pour le futur, retenus par l'EFS, il y a la réduction des risques infectieux résiduels (apport de la biologie moléculaire), la prévention des risques immunologiques, l'élaboration d'un projet pédagogique pour enseigner autrement la médecine transfusionnelle. Malgré les progrès des biotechnologies il faudra attendre encore longtemps pour disposer de produits de substitution à la transfusion sanguine. L'EFS souhaite soutenir 3 pôles d'activité : la médecine transfusionnelle, la biologie médicale et l'ingénierie cellulaire. L'EFS avec 18 établissements et 8 200 personnes doit relever le défi des années 2000 en s'appuyant sur les progrès des biotechnologies.*

MOTS-CLÉS : TRANSFUSION SANGUINE. HISTOTHÉRAPIE. BIOTECHNOLOGIE.

---

\* Directeur médical et scientifique, Établissement français du sang (EFS) – 100, avenue de Suffren – 75015 Paris.

*Tirés-à-part* : Professeur Patrick HERVÉ, à l'adresse ci-dessus.

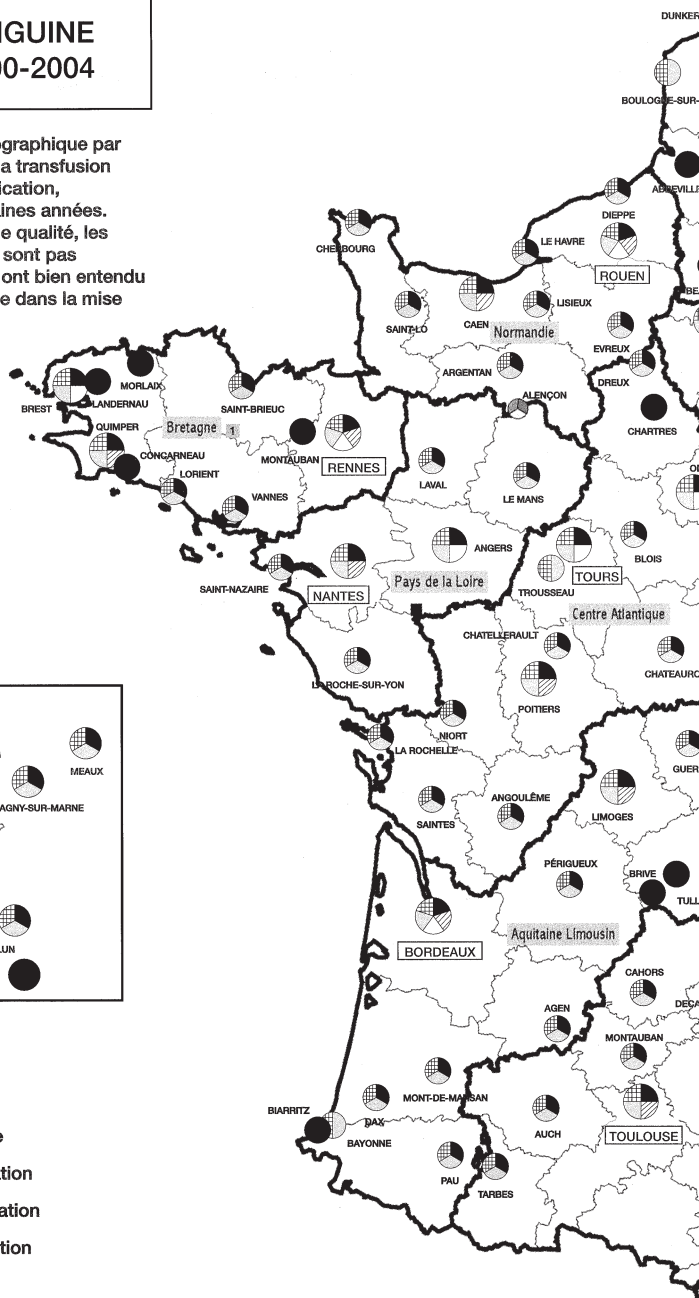
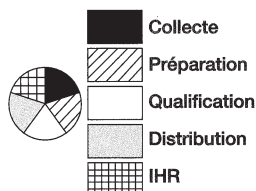
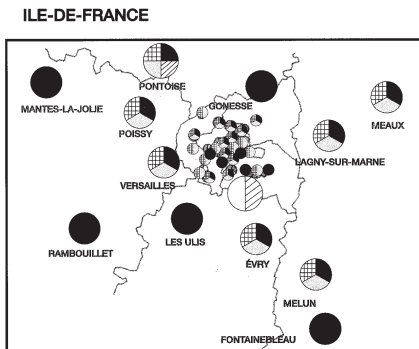
*Article reçu le 11 juillet 2000, accepté le 2 octobre 2000.*

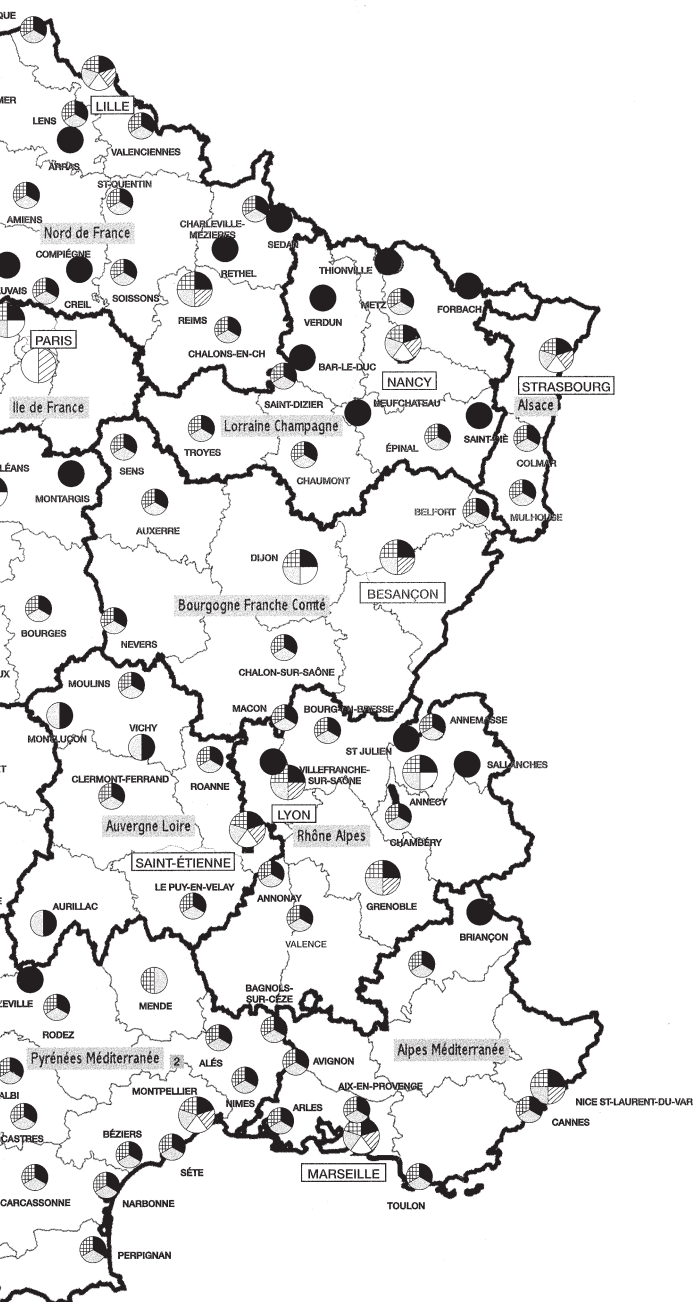
# TRANSFUSION SANGUINE

## PROJET STOTS 2000-2004

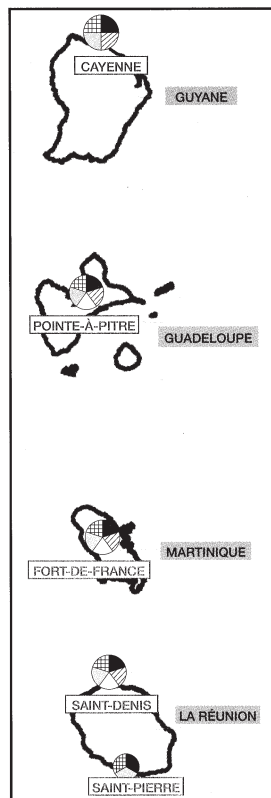
Cette carte présente la répartition géographique par ETS des cinq activités principales de la transfusion sanguine (collecte, préparation, qualification, distribution, IHR) pour les cinq prochaines années. Les autres activités, comme le contrôle qualité, les biothèques, la thérapie cellulaire... ne sont pas mentionnées dans ce document mais ont bien entendu fait partie des éléments pris en compte dans la mise en place de ces schémas.

- 1 - À l'issue d'une période de deux ans, l'existence de deux plateaux de qualification sera évaluée, dans la région Bretagne.
- 2 - Le regroupement de la qualification sur Montpellier aura lieu après évaluation de l'expérimentation engagée.

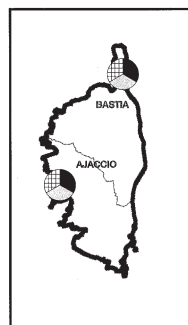




## DÉPARTEMENTS D'OUTRE-MER



## CORSE



## SUMMARY

*The creation of the Etablissement Français du Sang (EFS) was mentioned in the Law of July 1, 1998, pertaining to sanitary safety. The EFS is the sole operator of blood transfusion. With a unique legal status, supervised by the Ministry in charge of Health, the EFS organizes the activities involved in the transfusion chain over the whole territory, it promotes research activities and takes part in international scientific cooperation. Its activities include medical biology as well as cell and gene therapy. As part of the new 2000-2004 territorial transfusion scheme, the EFS network comprises 18 centers (versus 43 in the previous plan), 14 of which are located in the French territory and the other 4 overseas. The network includes 18 technical platforms for the biological qualification of blood products, while 27 are dedicated to their preparation, transformation and storage. The activities of collection and distribution, which comply with the principle of proximity to both donors and patients, are ensured by 220 sites spread over the whole territory. For the future, the EFS wants to focus its efforts on reducing residual infectious risks (using molecular biology tools), preventing immunological risks, drawing up an education program aiming at teaching transfusion medicine differently. Despite the advances achieved in biotechnologies, the development of substitution products to replace blood transfusion will still require a lot of time. The EFS wishes to focus its action following three different axes : transfusion medicine, medical biology and cell engineering. With its 18 centers and its 8 200 persons, the EFS must face the challengers of the 2000s, relying on the advances in biotechnologies.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : BLOOD TRANSFUSION. TISSUE THERAPY. BIOTECHNOLOGY.

## INTRODUCTION

Le drame des produits sanguins contaminés par le virus du SIDA et de l'épreuve qui s'ensuivit pour le milieu professionnel a marqué nos concitoyens à un point tel qu'un sondage récent auprès des Français de tout âge sur l'événement le plus marquant du xx<sup>e</sup> siècle situe cet événement bien avant celui du procès de Nuremberg.

Cette tragédie a eu des conséquences considérables en France sur l'organisation de la transfusion sanguine. Celle-ci a dû s'adapter, à marche forcée, à un grand bouleversement médical, technique, social et culturel. Aucune discipline médicale n'a été jusqu'alors confrontée à un tel défi. Pour mieux comprendre la nouvelle organisation de la transfusion un bref retour sur le passé récent est nécessaire.

## CHRONOLOGIE D'UNE RÉFORME

La grande réforme transfusionnelle a commencé par la publication de la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament et la création de l'Agence française du sang (AFS) [1]. Il faut rappeler, pour mémoire, les principales mesures qui ont marqué cette période initiale : il s'agit de la définition des caractéristiques des produits sanguins labiles, de la prise en charge des

médicaments dérivés du sang par les pharmacies centrales des hôpitaux, de la publication au *Journal Officiel* des bonnes pratiques transfusionnelles, de la rédaction du décret d'hémovigilance publié le 27 janvier 1994 [2], du 1<sup>er</sup> schéma territorial de la transfusion sanguine en 1995 défini pour 5 ans. Ce dernier, tout en respectant le principe de proximité vis-à-vis du donneur et du malade, regroupe certaines activités de qualification et de préparation trop dispersées d'où une réduction du nombre des plateaux techniques de 180 à 43. Enfin, dès 1994, l'AFS a initié les premières inspections des Etablissements de Transfusion Sanguine (ETS).

Il s'est avéré, dans la pratique quotidienne, qu'il était difficile pour un opérateur de la transfusion d'assurer aussi la responsabilité de police sanitaire. Malgré ce premier train de réformes dont l'importance est incontestable compte tenu de la situation passée, l'organisation transfusionnelle demeurerait hétérogène, que ce soit le statut juridique des ETS (association loi 1901, groupement d'intérêt public, budget annexe hospitalier), le statut du personnel, le volume et la nature des activités effectuées dans les ETS. C'est pourquoi le législateur a souhaité séparer les fonctions de contrôle et de production des produits sanguins, d'où la loi relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme du 1<sup>er</sup> juillet 1998 [3]. Celle-ci confie entre autres à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le contrôle de l'ensemble des produits touchant à la santé : médicaments (et la pharmacovigilance) cosmétiques, réactifs (et la réactovigilance), produits du corps humain (l'hémovigilance et la biovigilance).

## **LA SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE VIS-À-VIS DES MALADIES TRANSMISSIBLES**

L'évolution de la transfusion sanguine c'est la quête d'une sécurité qui, sans pouvoir être absolue, est cohérente avec l'état de l'art. Pendant longtemps, la communauté médicale a méconnu ou minimisé les risques infectieux ou immunologiques liés à l'usage d'un produit biologique d'origine humaine.

### **Le risque viral**

Les tests de dépistage des maladies transmissibles sont effectués lors de la qualification biologique du don (VIH, VHC, VHB, HTLV, HBc, ALAT, syphilis, et de façon non systématique CMV, paludisme). En connaissant la durée de la fenêtre sérologique (période précédant l'apparition des anticorps) et l'incidence de l'infection au sein de la population des donneurs le risque résiduel viral a pu être calculé : 1/375 000 dons pour le VHC, 1/220 000 dons pour le VHB, 1/1 350 000 pour le VIH et proche de 0 pour l'HTLV. La fenêtre sérologique pour le VHC, le VHB et le VIH est respectivement de 66 jours, 56 jours et 22 jours en moyenne [4, 5]. Le Ministère de la Santé a décidé la généralisation du diagnostic génomique viral (DGV), sur tous les dons de produits sanguins labiles. Cette technique permet d'amplifier et de

détecter les acides nucléiques viraux [6, 7]. Le DGV en réduisant la fenêtre sérologique (-59 jours pour le VHC, -25 jours pour le VHB et -11 jours pour le VIH), améliore encore la sécurité transfusionnelle en limitant le nombre de dons infectieux. Le risque résiduel devient alors pour le VIH de 1/3 500 000, pour le VHC de 1/5 000 000 de dons.

### **Le risque bactérien**

La mise en place du système d'hémovigilance en 1994 a permis d'identifier rapidement une incidence élevée (1/14 000 receveurs) d'incidents bactériens post-transfusionnels [8, 9]. Ce taux d'incidents était d'autant plus inacceptable qu'il représentait 50 % des décès par accidents, liés à la transfusion de dérivés cellulaires. La majorité de ces accidents bactériens survient après transfusion de concentrés de plaquettes, le plus souvent chez des patients immunodéprimés. La température de conservation des plaquettes (22° C) explique probablement en partie que ce type de produit soit le plus souvent impliqué [10].

Différentes mesures ont été proposées, afin de prévenir la survenue des accidents bactériens. La principale (et pourtant la plus simple) a été la mise en place de procédures spécifiques et efficaces de désinfection de la peau avant le prélèvement. Une numération formule sanguine est devenue systématique avant de réaliser un prélèvement par cytophérèse. Elle permet d'écarter les donneurs qui présentent potentiellement un risque infectieux et d'assurer leur suivi médical. Une mesure récente, qui consiste à écarter les 30 premiers ml de sang total prélevé (minipoche en dérivation), est susceptible de réduire le risque bactérien de 75 % [11]. Le contrôle bactériologique systématique des unités juste avant leur distribution pour transfusion, serait en théorie le moyen le plus sûr de dépister systématiquement les unités contaminées.

### **Le risque prions**

S'il est admis aujourd'hui que la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique ne se transmet pas par voie sanguine, il existe, en revanche, un risque potentiel avec le nouveau-variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [12, 13]. Il a été montré dans des modèles expérimentaux que l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine pouvait se transmettre par voie sanguine (modèle mouton) [14]. Si la voie alimentaire demeure la voie de contamination majeure, le fait de retrouver l'agent de l'ESB dans les formations lymphoïdes périphériques et dans certaines catégories de leucocytes sanguins suppose que la voie transfusionnelle est possible. Pour limiter ce risque potentiel tous les produits sanguins labiles (PSL) sont déleucocytés et les donneurs ayant séjourné plus d'un an dans les îles britanniques sont écartés du don.

## **L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG (EFS)**

Sa création au 1<sup>er</sup> janvier 2000 était inscrite dans la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998. L'EFS, établissement public de l'État, opérateur unique de la transfusion sanguine, est un



acteur de la santé publique. Structure juridique unique, il est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Le 29 décembre 1999 un décret relatif à l'EFS a été publié au *Journal Officiel* [15].

Les missions de l'EFS sont précisées dans l'article 3 (section II) du décret : l'EFS organise sur l'ensemble du territoire national les activités de collecte de sang, de préparation et de qualification des PSL ainsi que leur distribution aux établissements de santé ; l'EFS se charge de promouvoir le don de sang et de veiller au respect des principes éthiques. Il veille à la satisfaction des besoins en PSL et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions de l'art médical. Il favorise les activités de recherche et se charge de diffuser les connaissances scientifiques et techniques en transfusion sanguine. L'EFS tient un fichier de donneurs et de receveurs de groupes sanguins rares. L'EFS participe à la coopération scientifique et technique européenne et internationale. L'EFS peut exercer des activités autres que transfusionnelles telles que les analyses immuno-hématologiques, la dispensation des médicaments dérivés du sang, la production de composants du sang en vue d'un usage non thérapeutique, la fabrication et la distribution de réactifs de laboratoire, les analyses de biologie médicale qui ne sont pas liées directement à la transfusion sanguine, la préparation, la conservation et la distribution de tissus humains et de cellules autres que celles du sang, ainsi que des produits de thérapie cellulaire et génique.

Par ailleurs, l'EFS assure, dans le cadre du réseau d'hémovigilance dont la responsabilité a été transférée de l'AFS à l'AFSSAPS, la transmission de données de sécurité sanitaire et les données épidémiologiques respectivement à l'AFSSAPS et à l'Institut de Veille Sanitaire.

L'organisation et le fonctionnement de l'EFS reposent sur un Conseil d'Administration qui fixe les orientations générales de la politique de l'établissement. Il délibère notamment sur les contrats d'objectifs et de moyens passés entre l'établissement et l'État, sur l'état prévisionnel des recettes et des dépenses. Le président de l'EFS est nommé par décret pour une durée de 3 ans renouvelable. Un Conseil Scientifique est composé de membres nommés en raison de leur compétence dans le domaine de la transfusion sanguine. Il transmet au président de l'EFS toutes les questions de nature médicale, scientifique ou technique ayant une incidence sur la qualité ou la sécurité de la transfusion sanguine. Il participe à la définition de la politique de recherche en transfusion sanguine et à l'évaluation des programmes de recherche conduits par l'EFS. Chaque établissement de l'EFS, agréé pour 5 ans par l'AFSSAPS, dispose d'un Conseil d'Établissement qui comporte des représentants des donneurs de sang, des patients, du personnel, des établissements publics et privés de santé et de l'assurance maladie.

La délégation d'organisation et de gestion donnée aux directeurs des ETS par le président est très large dans le respect des règlements et des instructions du président. La responsabilité c'est aussi de viser l'équilibre économique et financier et de rendre compte des événements qui font la vie d'un ETS. Le siège de l'EFS est situé à Paris, outre la présidence il comporte une Direction Médicale et Scientifique dont

les missions concernent les axes de recherche sur la qualité et la sécurité des PSL, le développement de l'innovation technologique. La DMS est l'interlocuteur privilégié du Conseil Scientifique, elle mène une activité de veille scientifique et médicale. Elle est l'interlocuteur des Etablissements de santé, des agences de santé et des industriels.

Le siège dispose d'une Direction Générale qui assume les fonctions de coordination des autres directions du siège telles que la Direction Financière, la Direction des Ressources Humaines, la Direction des Affaires Juridiques par exemple.

## **LE SCHÉMA TERRITORIAL 2000-2004**

La loi précisait que le 1<sup>er</sup> schéma de 1995 devait être révisé 5 ans après. L'AFS, au nom du futur EFS, a préparé le 2<sup>e</sup> schéma tout au long de l'année 1999. Le schéma 2000-2004 avait comme objectif de mieux intégrer l'EFS dans l'architecture régionale des systèmes de santé, d'atteindre une taille critique minimum de 120 000 prélèvements de PSL dans un ETS, d'être en cohérence avec les réseaux de communication et de tenir compte des contraintes médico-techniques.

L'EFS dispose aujourd'hui d'un réseau de 18 établissements de transfusion (14 en métropole, 4 dans les Départements d'Outre-Mer). Ce réseau comprend 18 plateaux techniques de qualification et 27 de préparation/transformation des PSL. La préparation des PSL a été maintenue, dans la majorité des cas, près d'un CHU grand consommateur de PSL. La carte de la transfusion s'est adaptée aux découpages des régions administratives. On retiendra 2 types d'organisation médico-technique des plateaux techniques : soit les activités de qualification et de préparation sont regroupées sur un même site (habituellement lieu du siège de l'ETS) soit les activités de qualification sont regroupées sur un site de l'ETS et celles de préparation sur un autre site (la moitié des ETS sont dans cette situation) (Fig. 1). Pour les activités de prélèvement et de distribution il existe 220 sites répartis sur ce territoire. Pour la seule activité de distribution de PSL dans les établissements de santé il a été recensé plus de 600 dépôts de produits sanguins.

## **LES AXES STRATÉGIQUES POUR LE FUTUR**

La transfusion est une discipline médicale et scientifique qui doit répondre à un enjeu de santé publique. La médecine transfusionnelle est multidisciplinaire car située au croisement de nombreuses disciplines médicales (hématologie, immunologie, virologie, épidémiologie, etc...). L'EFS doit en priorité accroître la qualité et la sécurité de l'acte transfusionnel et anticiper les évolutions technologiques. A la fin des années 80, on prélevait en France 4,2 millions de PSL, au cours de l'année 2001 c'est 2,5 millions d'unités qui ont été prélevées. Pouvons-nous parler de déclin de la transfusion sanguine ou plutôt de pratiques transfusionnelles plus conformes aux besoins des malades (« le bon produit au bon patient ») compte tenu d'une meilleure

information des prescripteurs et d'efforts appréciables relatifs aux mesures d'économie en PSL (hémostase chirurgicale, cytokines hématopoïétiques, qualité des produits, etc...) [16].

Parmi les priorités de l'EFS nous retiendrons la réduction des risques infectieux résiduels par l'apport des techniques de biologie moléculaire et/ou la recherche d'antigènes viraux (resserrement de la fenêtre sérologique) et par l'inactivation virale et bactérienne des dérivés cellulaires ; la prévention des risques immunologiques par « camouflage » des antigènes A ou B ou élution d'antigènes HLA responsable respectivement de réactions d'hémolyse ou d'état réfractaire dans un contexte de transfusion de plaquettes ; le renforcement des mesures de sécurité lors des prélèvements ou de la transformation des produits sanguins.

En ce qui concerne les produits de substitution, malgré les progrès des biotechnologies, il faudra attendre encore longtemps. Les transporteurs d'oxygène tels les émulsions de perfluocarbone ne sont qu'un palliatif, en situation d'urgence, pour attendre la transfusion d'hématies. Les solutions d'hémoglobine demeurent au stade expérimental, les premiers essais cliniques ayant été arrêtés pour cause de toxicité. Remplacer le globule rouge, sac d'hémoglobine, doué d'une grande déformabilité et d'une longue durée de vie n'est pas pour demain. L'intérêt clinique des fragments de membranes plaquettaires ou les « plateletsomes » (véhicules lipidiques incorporant un extrait de membranes plaquettaires) reste à démontrer, malgré des premiers essais cliniques encourageants.

L'enseignement de la transfusion sanguine dans le *cursus* universitaire et dans la formation continue des professionnels est une préoccupation majeure de l'EFS. Comment enseigner autrement la médecine transfusionnelle des années 2000 pour être en cohérence avec l'évolution de l'état de l'art et améliorer les pratiques cliniques de transfusion sanguine ? Un projet pédagogique sera élaboré.

## CONCLUSION

La création de l'EFS est un atout bénéfique pour la transfusion sanguine. La perte d'autonomie des ETS sera compensée par plus d'homogénéité dans les pratiques, plus de cohérence dans les stratégies médicales et scientifiques, plus d'efficacité pour atteindre l'autosuffisance nationale en PSL et une volonté affichée de réhabiliter la médecine transfusionnelle.

La communication vis-à-vis des donneurs de sang sera plus harmonieuse avec des messages concordants.

L'EFS souhaite soutenir 3 pôles d'activité : la médecine transfusionnelle (chaîne fonctionnelle qui va du donneur au receveur), la biologie médicale et l'ingénierie cellulaire. Celle-ci intègre la thérapie cellulaire et son champ d'application étendu qui intéresse à la fois les cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques. Cette implication de l'EFS dans les biotechnologies n'est pas incohérente quand on

regarde l'histoire de la transfusion sanguine. Ces 30 dernières années, celle-ci a su s'adapter, bien que de façon hétérogène, aux progrès des biotechnologies (cryobiologie, aphérèse cellulaire, greffe de cellules souches hématopoïétiques, expansion cellulaire, etc...).

L'EFS avec ses 18 ETS et ses 8 200 personnes doit relever le défi des années 2000 en s'appuyant sur les progrès des biotechnologies et en favorisant l'interdisciplinarité et le partenariat pour apporter plus de qualité et de sécurité au service public de la transfusion sanguine.

## GLOSSAIRE

AFS	Agence Française du Sang
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALAT	Alanine aminotransferase
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DGV	Dépistage Génomique Viral
EFS	Établissement Français du Sang
ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
ETS	Établissement de Transfusion Sanguine
HBc	Antigène de core
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
HTLV	<i>Human Leukemia Virus</i>
PSL	Produit Sanguin Labile
SIDA	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immuno-déficience Humaine

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments (JO du 05.01.93).
- [2] Décret 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance (JO du 26.01.94).
- [3] Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (JO du 02.07.98).
- [4] SCHREIBER G.B., BUSH M.P., KLEINMAN S.H. — The risk of transfusion, transmitted viral infections. *N Engl J Med*, 1996, 334, 1685-1690.
- [5] COUROUCÉ A.M., PILLONEL J., SAURA C. — Dépistage des marqueurs des infections transmissibles par transfusion sur les dons collectés en France de 1996 à 1998. *Transfus Clin Biol*, 2000, 7, 153-170.
- [6] LEFRÈRE J.J. — Le renforcement de la sécurité transfusionnelle des PSL par le dépistage des génomes viraux dans les dons de sang. *Hématologie*, 1998, 4, 116-124.

- [7] SAURA C., COUROUCÉ A.M., PILLONEL J. et al. — Risk - Benefit analysis of Nucleic Acid Testing : the french experience. *Biologicals*, 1999, 27, 343-348.
- [8] MOREL P., LECONTE DES FLORIS M.F., BARDIAUX L., POUTHIER F., HERVÉ P. — Transfusion sanguine et risque bactérien. *Transfus Clin Biol*, 2000, 7, 15-23.
- [9] MOREL P., HERVÉ P. — Surveillance of blood transfusion safety : contribution of the hemovigilance strategy in France. *Transf Med Rev*, 1998, 2, 109-127.
- [10] BLAJCHMAN M.A. — Bacterial contamination and proliferation during the storage of cellular blood products. *Vox Sang*, 1998, 7, 155-159.
- [11] BRUNEAU C., PEREZ P., CHASSAIGNE M. et al. — Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of whole blood donations. *Transfusion*, 2001, 41, 74-81.
- [12] MURPHY M. F. — New variant CJD : the risk of transmission by blood transfusion and the potential benefit of leukocyte-reduction of blood components. *Transfus Med Rev*, 1999, 13, 75-83.
- [13] KNIGHT R. — The relationship between new variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Vox Sang*, 1999, 76, 203-208.
- [14] HOUSTON F., FOSTER J.D., CHONG A. et al. — Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet ( Research letter )*, 2000, 356, 999-1000.
- [15] Décret 99-1143 du 29 décembre 1999 relatif à l'Établissement français du sang et aux activités de transfusion sanguine et modifiant le code de santé publique (JO du 30.12.99).
- [16] HERVÉ P., LAPIERRE V., MOREL P., TIBERGHEN P. — Quelles sont aujourd'hui les nouvelles stratégies susceptibles de faire progresser la sécurité transfusionnelle en France ? *Ann Méd Int*, 1999, 150, 623-630.

## DISCUSSION

### M. Jacques CAEN

*Y'a t'il une politique européenne de l'utilisation des produits sanguins ? N'y a-t-il pas un risque d'un pouvoir monopolistique des EFS quand on croit savoir qu'entre 1975 et 1985 le monopole des centres de transfusion a été une des causes du drame du sang contaminé et surtout, étant donné la part non négligeable des plaquettes sanguines recueillies par aphérèse des facteurs de l'hémostase, de lui voir consacrer une part croissante des moyens dans les EFS ?*

Il existe une politique européenne émergente en matière de transfusion sanguine. Une directive européenne est en préparation, définissant les conditions minimum pour assurer la sécurité et la qualité des PSL. Avec la création de l'EFS, établissement public de l'Etat, sous le contrôle permanent de l'AFSSaPS, il n'y a plus de risque d'un pouvoir « monopolistique » incontrôlé.

### M. Jacques-Louis BINET

*Je voudrais rappeler ce que fut le drame de l'infection HIV dans le monde de l'hématologie en 1980. La transfusion sanguine était connue pour sa qualité scientifique ( Charles Salmon et la biochimie des groupes sanguins, Jean Dausset et le HLA, Jean-Pierre Soulié et les*

*facteurs de l'hémostase, Jacques Ruffié et l'hématologie géographique, Marcel Bessis et la nouvelle morphologie), son dynamisme économique (c'est autour de la Transfusion que se sont développées les écoles de Strasbourg, Montpellier, Lille et Toulouse) et sa valeur morale (premier pays à ne pas payer les donneurs). Quel est le devenir des transfuseurs ?*

L'encadrement hospitalo-universitaire est insuffisant dans la discipline Transfusion (10 PU-PH, 5 MCU-PH). Il existe un besoin de nommer de nouveaux hospitalo-universitaires en transfusion, compte tenu de l'évolution de la discipline. La plupart des HU en transfusion sont des hématologistes, des immunologistes ou des virologues. La sous-section 47 du CNU comporte 2 options : hématologie et transfusion. C'est une opportunité pour les médecins de la transfusion de s'orienter de plus en plus souvent vers une thèse de 3<sup>ème</sup> cycle. Il y a là un vivier pour de nouveaux emplois HU en transfusion-thérapie cellulaire.

#### **M. Pierre GODEAU**

*La baisse du risque transfusionnel a-t-elle diminué les indications des autotransfusions pour intervention programmée ? Ces transfusions ne comportent-elles pas des risques qui peuvent en faire restreindre les indications ?*

Un article américain paru il y a 3 ans a montré que la morbidité-mortalité de la transfusion autologue était supérieure au risque résiduel viral des transfusions homologues. La sécurité transfusionnelle actuelle permet d'être très sélectif quant aux indications des transfusions autologues.

#### **M. Henri LACCOURREYE**

*Comment les modifications des structures administratives ont-elles atténué les risques transfusionnels ?*

L'EFS est devenu un opérateur unique de la transfusion sanguine. La réduction des plateaux techniques (de 183 à 18 en 10 ans) a permis de mieux homogénéiser les pratiques et les techniques. L'hétérogénéité des structures juridiques dans les années 80 compliquait singulièrement l'application des mesures nationales de sécurité sanitaire, d'où une qualité de la transfusion variable d'une région à l'autre.

#### **M. Raymond BASTIN**

*Notre secrétaire adjoint vient d'égrener quelques noms de confrères, transfuseurs, qui ont fortement marqué leur génération. Dans cette rétrospective il ne faut pas oublier le nom de mon maître, Arnault Tzanck, qui créa en France la transfusion.*

Il faut, en effet, souligner le rôle capital de A. Tzanck dans l'histoire de la transfusion sanguine en France. Il en a été un des principaux pionniers.

#### **M. Georges DAVID**

*L'introduction du diagnostic viral génomique, décision toute politique, n'a pas été sans susciter des réserves de la part des experts. Elle met en effet, comme l'a montré Moatti, le*

*bénéfice attendu à un coût exorbitant alors que persistent des risques immunologiques, beaucoup plus fréquents et parfois plus graves, comme le démontrent vos données. Il s'agit ici, le plus souvent, d'erreurs humaines. Mais la sécurité doit prendre en compte cette faillibilité humaine et la prévention dépend alors des dispositifs prévenant ces erreurs. N'est ce pas vers la recherche et la mise sur pied de tels dispositifs qu'il conviendrait de concentrer les efforts et les moyens ?*

Il y a des dispositifs en cours d'évaluation pour éviter l'erreur humaine au moment de la transfusion d'un concentré de globules rouges (puce intelligence incluse dans l'étiquette de la poche, lecteur au lit du malade...). En attendant leur mise en œuvre, seule une formation permanente du personnel médical et paramédical dans les établissements de santé limitera les accidents immunologiques. La traçabilité d'un produit sanguin labile du donneur jusqu'au malade (distribution attributive) réclame des moyens aujourd'hui beaucoup plus sécuritaires.

#### **M. Maurice TUBIANA**

*Les polémiques qu'a suscitées l'introduction de la PCR ne devraient-elles pas conduire à un bilan du coût et des gains liés à cette méthode ? De façon plus générale, ne faudrait-il pas s'interroger à intervalles réguliers sur le bien-fondé des tests utilisés et l'Académie de médecine ne pourrait-elle pas suggérer l'utilité de tels examens de conscience périodiques ?*

Il est beaucoup plus facile d'introduire un test nouveau au nom du principe de précaution, que d'en retirer un qui est devenu inutile. Par exemple, avec l'introduction du DGV pour l'hépatite C, le dosage des ALAT (test obligatoire) est devenu inutile, d'autant plus que chaque année, 50 000 PSL sont détruits à cause de ce test (> N), sans rapport avec une infection virale. L'aide de l'Académie nationale de médecine serait extrêmement utile pour faire évoluer les mesures de sécurité sanitaire en transfusion sanguine.

#### **M. Alain LARCAN**

*Je voudrais ajouter à la liste des grands anciens de la transfusion : M. Jeanneney de Bordeaux, Benhamou d'Alger, mon maître Paul Michon de Nancy et le médecin général Julliard. Reste-t-il un risque CMV et un intérêt de son dépistage ? La déleucocytation a-t-elle fait diminuer les réactions frisson-hyperthermie, habituellement sans gravité il est vrai ? Quel traitement faut-il faire pour les accidents d'hémolyse aigus par incompatibilité ABO ou liés aux groupes rares qui ne sont que des groupes rarement recherchés ? Deux remarques après avoir « surconsommé » le sang en réanimation, on en est aujourd'hui probablement trop économe. Est-ce normal de laisser des hématocrites inférieurs à 30 sous prétexte que l'hémodilution a appris que le transport de l'oxygène persistait jusqu'à HT = 22 ? En urgence dans l'ambulance et dans l'hélicoptère on ne l'utilise plus, ce qui avait permis d'améliorer le pronostic du blessé de guerre en Italie comme en Algérie c'est-à-dire le sang ORh — des donneurs universels non dangereux à taux d'agglutine contrôlé ?*

Le CMV est un virus leucotrope. Avec la généralisation de la leucoréduction ( $\geq 99,9\%$ ), il n'y a plus d'intérêt à réaliser une sérologie CMV chez les donneurs de sang, en dehors de situations de patients à très haut risque d'infection à CMV, comme les greffes de cellules souches hématopoïétiques HLA incompatibles. La leucoréduction a

fait diminuer la fréquence des réactions frissons-hyperthermie, mais il demeure jusqu'à 30 % de réactions transfusionnelles inexpliquées (allergies ?) En cancérologie, il a été montré qu'une hémoglobine trop basse (7 g/litre) en cohérence avec les bonnes pratiques transfusionnelles éditées par l'ANAES, ne permet pas une bonne qualité de vie chez de nombreux patients. Pour certains, cette qualité de vie réclame un taux d'hémoglobine  $\geq$  10 g/litre. Dans les indications de la transfusion de globules, on est passé d'un excès à l'autre. Une réflexion plus médicale est nécessaire. La « non transfusion » ou l'insuffisance de transfusion peut être délétère pour un patient fragile. L'amélioration de la sécurité transfusionnelle doit favoriser une meilleure prescription des produits sanguins.



## **Endoprothèses artisanales sur mesure pour le traitement endovasculaire des anévrysmes aorto-iliaques : aspects actuels et perspectives**

### *Current and Future Role of Home-Made Devices for Endoluminal Treatment of AAA*

Fabien KOSKAS \*, Philippe CLUZEL\*, Edouard KIEFFER, Christophe CAMIADE, Jean Dominique SINGLAND, Michèle BERTRAND\*\*, Amélie LIOU\*\*\*, Marie-Hélène FIÉVET\*\*\*

#### **RÉSUMÉ**

*Nous décrivons notre expérience de l'utilisation quasi exclusive d'endoprothèses confectionnées sur mesure par le chirurgien et le radiologue à partir de composants disponibles dans le commerce, pour le traitement endovasculaire (TE) des anévrysmes aorto-iliaques (AAI). De janvier 1996 à décembre 1999, 188 AAI ont été traités. La confection sur mesure et l'utilisation d'endoprothèses tubulaires, bifurquées, dégressives et/ou occlusives, éventuellement associées à des revascularisations extra-anatomiques, a augmenté le taux de traitement endovasculaire (TE) des AAI dans cette série. Ce taux a encore été augmenté d'une part en utilisant des stents proximaux ou distaux non couverts, lorsque les collets anévrysmaux étaient courts ou sinueux à proximité de branches collatérales majeures et d'autre part en utilisant des endoprothèses hybrides, c'est-à-dire munies d'une extrémité dépourvue de stents et permettant une anastomose chirurgicale classique. La confection sur mesure des endoprothèses augmente considérablement la faisabilité du TE des AAI dans une population de patients non sélectionnés tout en offrant une efficacité et une sécurité suffisantes pour autoriser la poursuite de cette expérience.*

**MOTS-CLÉS :** ANÉVRYSMES AORTE ABDOMINALE, chirurgie. ARTÈRE ILIAQUE, chirurgie. STENT. ACIER INOXYDABLE. CONCEPTION PROTHÈSE.

---

*Lauréat du Prix Delannoy Robbe 2000.*

Services de chirurgie vasculaire, \* Radiologie, \*\*Anesthésie et \*\*\* Pharmacie, CHU Pitié-Salpêtrière, 47 Bld de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 13, France. Tél. 01 42 17 81 30 — Fax 01 42 17 82 12 — Email [fabien.koskas@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:fabien.koskas@psl.ap-hop-paris.fr)

*Tirés à part :* Professeur Fabien KOSKAS, à l'adresse ci-dessus.

*Article reçu le 1<sup>er</sup> août 2001, accepté le 14 janvier 2002.*

## SUMMARY

*We describe here our preliminary experience with the almost exclusive use of a range of made to measure stent-grafts home-made from commercially available components. From January 1996 to December 1999, 188 aortoiliac aneurysms (AIA) were treated with stent-grafts that were home-made to measure using Z autoexpandable stainless steel stents connected with polyester sutures and covered with commercially available polyester vascular prostheses. These stent-grafts were implanted through 18 to 24 (typically 20) Fr. commercially available introducers via a surgical remote access. Made to measure tubular, bifurcated, tapered, and/or blind stents combined with extra-anatomic bypass designs increased the rate of endovascular treatment (ET) of AIA in this series. This rate was further increased through the use of uncovered proximal or distal stents when dealing with short or tortuous necks near major side branches and through use of hybrid, partly surgical designs, one with stented and the other with stentless ends, the latter allowing for a surgically made anastomosis. The results of our experience with these techniques show that use of home-made to measure stent-grafts greatly increases the feasibility of the ET of AIA among unselected patients while offering enough efficiency and safety to deserve further investigation. Future perspectives are discussed.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : AORTIC ANEURYSM, ABDOMINAL, surgery. ILIAC ANEURYSM, surgery. STENTS. STAINLESS STEEL. PROSTHESIS DESIGN.

## INTRODUCTION

Depuis son introduction par Parodi et *al.* [1], le traitement endovasculaire (TE) des anévrismes aorto-iliaques (AAI) a largement suscité l'intérêt des praticiens [2-5]. De nombreuses questions demeurent cependant, quant à l'efficacité à long terme de ce traitement, sa disponibilité en pratique clinique et sa faisabilité pour les patients non sélectionnés. Avec les endoprothèses toutes faites de production industrielle, le taux de faisabilité n'a pas dépassé 30 % chez les patients non sélectionnés porteurs d'un anévrisme [6], cette faisabilité dépendant largement de la morphologie de l'anévrisme [7]. Les dimensions de l'anévrisme correspondent rarement aux dimensions standard des implants disponibles. Avec les endoprothèses toutes faites, il n'est pas possible de modifier la morphologie de l'implant pour l'adapter à l'anévrisme traité. La seule alternative est d'emboîter plusieurs endoprothèses jusqu'à obtenir la forme recherchée. Cette solution est complexe et coûteuse et peut être source de complications comme les endofuites précoces ou tardives entre les endoprothèses. En utilisant des composants simples, commercialisés, nous avons développé une méthode destinée à fabriquer une gamme (Fig. 1 et 2) d'endoprothèses sur mesure, de façon à traiter la plupart des AAI non sélectionnés qui nous étaient adressés pour être opérés [8].

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **Malades et critères d'inclusion**

De janvier 1996 à juin 1999, chacun des 472 cas d'AAI non sélectionnés qui nous ont été adressés a été évalué par angioscanner et aortographie graduée, afin de déterminer si le TE était possible. Lorsque c'était le cas, un choix parfaitement éclairé entre chirurgie conventionnelle et TE a toujours été proposé au patient. Dans quatre cas seulement, le patient a refusé le TE ; dans les 188 cas qui constituent la population de cette étude, le TE a été préféré par le patient.

Dans le tableau 1 figurent les critères d'inclusion.

### **Méthodes utilisées pour la fabrication des endoprothèses**

Les endoprothèses étaient constituées d'un squelette métallique recouvert d'une enveloppe de polyester standard commercialisé pour utilisation en chirurgie vasculaire ouverte. Le squelette métallique était obtenu en assemblant des stents cylindriques en Z autoexpansibles en acier inoxydable. La longueur et la forme de l'endoprothèse ont été soigneusement adaptées à la morphologie de l'anévrisme traité, afin d'assurer une stabilité longitudinale au système après implantation. Selon les cas, il nous a fallu de 1 à 4 heures pour fabriquer une endoprothèse. Les endoprothèses étaient stérilisées extemporanément, selon la norme EN 554 avec un cycle validé puis elles étaient chargées dans l'introducteur lors de l'implantation, par traction dans un entonnoir puis poussées dans l'introducteur.

### **Adaptation de l'endoprothèse à chaque cas**

C'est l'angioscanner qui nous a permis de mesurer précisément les diamètres aorto-iliaques. Au minimum, le diamètre externe du vaisseau au niveau des collets proximal et distal était pris comme référence pour définir le diamètre de l'endoprothèse à construire. Dans la plupart des cas, les diamètres intermédiaires ont également été pris en compte pour que l'endoprothèse s'adapte parfaitement à la cavité à combler, augmentant ainsi sa stabilité longitudinale et de façon à réduire l'espace mort entre l'endoprothèse et les parois de l'anévrisme.

### **Indications et techniques d'implantation**

Tout a été mis en œuvre pour que la procédure d'implantation reste simple. C'est pourquoi, nous avons préféré l'association d'une endoprothèse aorto-iliaque dégressive à un pontage fémoral croisé à l'endoprothèse bifurquée.

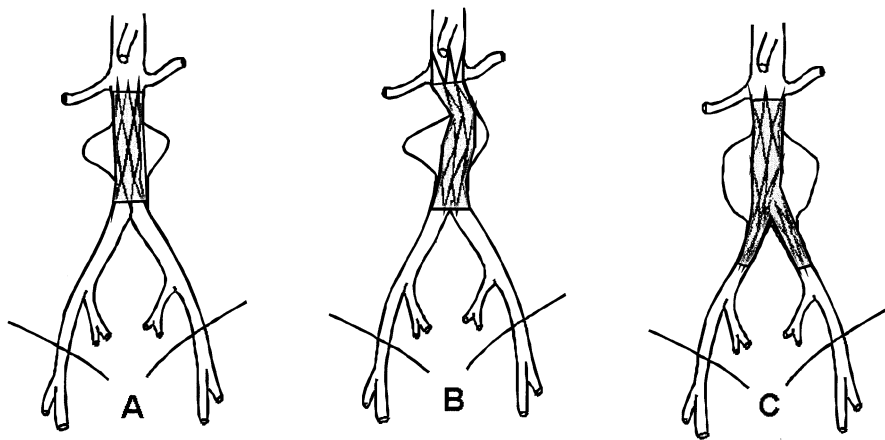


FIG. 1. — Types d'endoprothèses : voir le texte pour les détails.

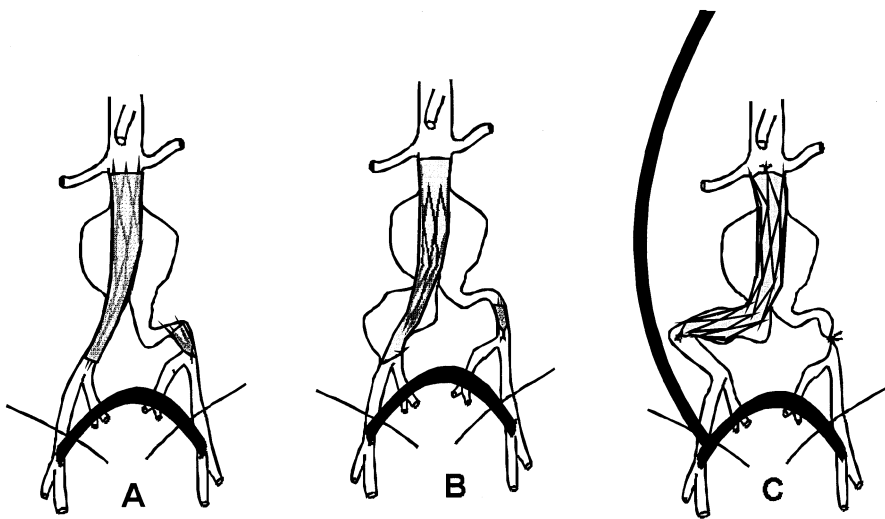


FIG. 2. — Types d'endoprothèses : voir le texte pour les détails.

TABLEAU 1. — Critères d'inclusion actuels

Critères d'inclusion
Collet proximal (pour tous types d'endoprothèses)
Longueur > 15 mm
Collet aortique distal (endoprothèses tubulaires)
Longueur > 15 mm
Collet de l'iliaque primitive (endoprothèses aortomonoiliaques et bifurquées)
Longueur > 5 mm
Artère iliaque primitive (endoprothèses hybrides)
Longueur de l'iliaque commune > 30 mm
Iliaque commune non calcifiée
Absence de réaction inflammatoire sur l'iliaque commune
Artère iliaque primitive (tous types d'endoprothèses sauf hybrides)
Diamètre interne > 5.5 mm
Angulation < 100°
Critères généraux
Suivi possible
Consentement éclairé

### **Endoprothèses tubulaires (Fig. 1A)**

Les indications d'endoprothèses tubulaires ont été assez rares dans cette série, car nous avons réservé cette technique aux seuls patients dont les collets aortiques distal et proximal étaient suffisamment longs. Cependant, malgré cela, les endoprothèses tubulaires représentent la technique la moins vulnérante pour les patients à haut risque. La réalisation sur mesure permet de disposer d'implants parfaitement adaptés en longueur et en diamètre, ce qui est très rarement possible avec les endoprothèses tubulaires industrielles.

### **Endoprothèses avec un stent non couvert dans la partie viscérale de l'aorte (Fig. 1B)**

Nous avons constaté que les patients porteurs d'un anévrisme sous-rénal mais avec un collet proximal court, sinueux ou en goulot de bouteille, avaient un risque de glissement distal de l'endoprothèse lors de son déploiement. Ce risque était d'autant plus élevé qu'il existait une angulation importante associée. Dans ces cas précis, nous avons fixé un stent non couvert à l'extrémité proximale de l'endoprothèse. Ce stent non couvert était déployé dans le segment aortique donnant naissance aux artères viscérales, ancrant ainsi longitudinalement le reste de l'endoprothèse.

### **Endoprothèses bifurquées (Fig. 1C)**

Bien que réalisables avec cette technique, les endoprothèses bifurquées ont été rarement utilisées dans cette série afin de privilégier la simplicité du système et sa robustesse à long terme. Nous avons donc plus souvent opté pour des prothèses aortomonoiliaques dégressives lorsque nous nous adressions à des anévrysmes aortiques dont le collet distal n'était pas suffisamment long.

### **Endoprothèses aortomonoiliaques dégressives (Fig. 2A)**

Elles ont été complétées par un pontage croisé fémoral ou iliaque, ce qui est souvent plus facile que la mise en œuvre de techniques endoluminales complexes pour confectionner une bifurcation.

### **Endoprothèses hybrides (Fig. 2B)**

Chez beaucoup de malades le collet proximal est suffisamment long pour retenir la partie aortique d'une endoprothèse mais des lésions iliaques anévrysmales ou occlusives sont trop sévères pour une endoprothèse. C'est pour ces situations que nous avons conçu les endoprothèses hybrides. Les parties aortique et iliaque proximale de la prothèse étaient soutenues avec des stents tandis que la partie distale ne l'était pas, consistant en une simple prothèse vasculaire de polyester disponible pour une anastomose chirurgicale.

### **Endoprothèses occlusives et obturateurs (Fig. 2C)**

Selon les mêmes techniques, des endoprothèses occlusives de toutes formes peuvent être faites par fermeture de l'une ou des deux de leurs extrémités. L'objectif de ce type d'endoprothèses occlusives a été d'empêcher la revascularisation de l'anévrysme par le pontage fémoral croisé lors de l'utilisation d'endoprothèses aortomonoiliaques dégressives. Dans un petit groupe de patients constituant un risque trop élevé pour la chirurgie ouverte conventionnelle, l'endoprothèse occlusive s'est révélée utile lorsque le collet proximal de l'anévrysme était trop court ou anguleux ou trop altéré pour que l'on puisse espérer que l'endoprothèse reste perméable, sans toutefois empêcher un bon contact de l'endoprothèse avec ce collet. Dans ces cas, l'anévrysme était exclu par une endoprothèse occlusive après revascularisation par un pontage axillobifémoral.

### **Suivi et surveillance**

Beaucoup de nos patients auraient pu sortir de l'hôpital le lendemain ou le surlendemain de l'intervention, mais par principe nous les avons hospitalisés au moins 24 heures aux soins intensifs et jusqu'au 5<sup>e</sup> jour postopératoire. Tous les malades ont

### Evolution postopératoire du diamètre transverse maximum de l'anévrisme

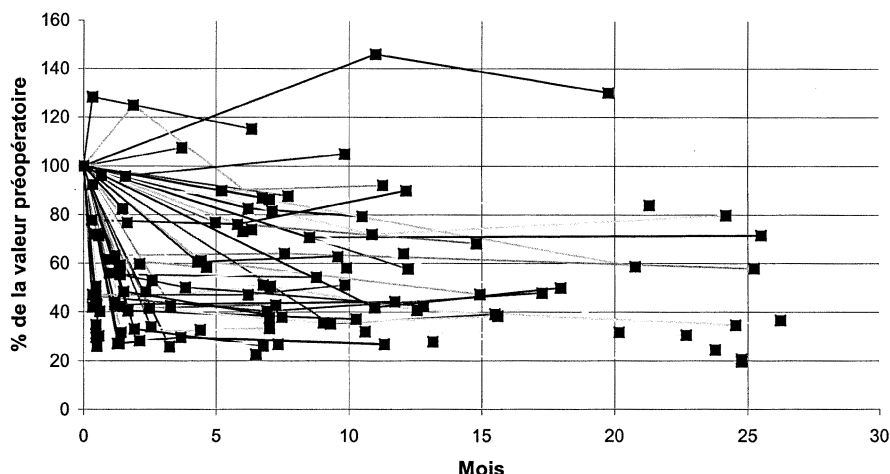


FIG. 3. — Évolution du diamètre maximum transversal de l'anévrisme traité selon notre méthode en comparaison à sa valeur préopératoire chez les 63 patients de la série qui ont eu un angioscanner avec la même machine pour toutes les mesures. Il est à noter que seulement dans quatre cas (6,3 %) la valeur postopératoire n'est pas réduite par rapport à la référence préopératoire. Ces quatre cas ne présentaient pas d'endofuite visible et leur valeur a diminué par la suite après la première évaluation postopératoire.

TABEAU 2. — Types d'endoprothèses utilisées au cours de la première partie de l'étude (janvier 1996 à juin 1997)

Type d'endoprothèse	N
Tubulaire	5
Bifurquée	5
Aortomonoiliaque + pontage interfémoral croisé	2
Idem hybride	1
Occlusive + pontage axillobifémoral	1
Total	14

été contrôlés avant la sortie par angioscanner et écho-doppler. Ces examens ont été répétés après 6 mois, puis chaque année. Un bon résultat correspondait à une évolution sans complication majeure, avec exclusion complète de l'anévrisme, bonne perméabilité du montage, absence d'endofuite, absence d'accroissement du sac anévrysmal et bonne perfusion distale.

## RÉSULTATS

### Premiers mois de l'étude (courbe d'apprentissage)

Nos résultats témoignent typiquement du phénomène d'apprentissage. Au cours de la première partie de l'étude, de janvier 1996 à juin 1997, le nombre des TE effectués (14 cas [8,6 %]) était restreint en comparaison de celui des interventions conventionnelles (148 cas [91,4 %]). Le tableau 2 donne une description des types d'endoprothèses utilisées au cours de cette période.

Plusieurs facteurs ont fait que les résultats de cette première série ont été décevants. Le tissu de polyester était trop épais, ce qui obligeait à utiliser un introducteur de 24 Fr. Les étapes techniques de la construction des endoprothèses avaient besoin d'être améliorées. La plupart d'entre nous, chirurgiens et radiologues interventionnels, devait apprendre à maîtriser la technique d'implantation et à sélectionner les indications.

De ces 14 cas, seulement 7 (50 %) ont gardé un bon résultat jusqu'à présent. Le tableau 3 énumère les causes d'échec durant cette phase d'apprentissage.

### Partie actuelle de l'étude

A partir de juin 1997, nous avons utilisé un polyester non crêpé plus fin, ce qui nous a permis de réduire le calibre de l'introducteur. Nous avons privilégié les procédés les plus simples, préférant notamment les endoprothèses aortomonoiliaques dégressives aux endoprothèses bifurquées. De même, le savoir-faire technique était acquis par l'ensemble de l'équipe. Les indications étaient mieux posées et la proportion de malades « compassionnels » a diminué pour devenir homogène à celle de notre population habituelle d'opérés.

Le recours au TE a progressivement augmenté comme l'indique le tableau 4. Le tableau 5 résume notre expérience du TE de juillet 1997 à décembre 1999, tandis que les tableaux 6, 7, 8 et 9 donnent respectivement nos résultats immédiats, précoces et tardifs de juillet 1997 à décembre 1999, avec un suivi moyen de 21 mois.

## DISCUSSION

Notre taux actuel de bons résultats immédiats et à distance après endoprothèse artisanale sur mesure est au moins comparable à celui obtenu avec les endoprothèses industrielles de dernière génération dans une population sélectionnée [9]. Le taux de conversion chirurgicale, d'endofuite et des autres complications est suffisamment bas pour mériter la poursuite de l'évaluation. Le taux de faisabilité au sein d'une population non sélectionnée de plus de 75 %, est à notre connaissance le plus élevé de la littérature. Même les cas dont les collets sont non cylindriques deviennent



TABLEAU 3.— Résumé des résultats de la première partie de l'étude  
(janvier 1996 à juin 1997)

Résultats	N
Bons à ce jour	7
Conversion chirurgicale	4
Endofuite	1
Complication majeure	2
Total	14

TABLEAU 4. — Taux de TE au cours de l'étude.

Période d'étude	Nombre d'AAA	Traitement endovasculaire	
	N	N	%
Janvier à juin 96	64	3	4,7
Juillet à décembre 96	46	9	19,6
1996	110	12	10,9
Janvier à juin 97	52	2	3,8
Juillet à décembre 97	51	25	49,0
1997	103	27	26,2
Janvier à juin 98	72	55	76,4
Juillet à décembre 98	70	34	48,6
1998	142	89	62,7
Janvier à juin 99	51	38	74,5
Juillet à décembre 99	66	22	33,3
1999	117	60	51,3

TABLEAU 5. — Résumé des TE de la partie actuelle de l'étude (juillet 1997 à décembre 1999).

Type d'endoprothèse	N	%
Tubulaire	29	16,7
Aortomonoiliaque + pontage fémoral croisé	108	62,1
Idem hybride	36	20,7
Occlusive + pontage axillobifémoral	1	0,6
Total	174	100

TABLEAU 6. — Données techniques et résultats immédiats pour la partie actuelle de l'étude (juillet 1997 à décembre 1999).

	N	%
<i>Données techniques</i>		
Forme ou taille non standard	140	80,5
Stent proximal non couvert	45	25,9
<i>Résultat immédiat</i>		
Conversion chirurgicale complète	5	2,9
Conversion partielle	3	1,7
Total	174	100

TABLEAU 7. — Résultats précoces du TE pour la partie actuelle de l'étude (juillet 1997 à décembre 1999).

Résultats précoces	N	%
<i>Décès</i>		
Cardiaque	3	1,7
Pulmonaire	1	0,6
<i>Complications non mortelles</i>		
Thrombose de l'endoprothèse	3	1,7
Thrombose d'une collatérale majeure	4	2,3
Hématome pelvien	1	0,6
Phlébite iliaque	1	0,6
<i>Endofuites primaires</i>		
Périprothétique	7	4,0
A partir d'une collatérale	13	7,5
Total	174	100

TABLEAU 8. — Résultats tardifs (suivi moyen = 21 mois) du TE pour la partie actuelle de l'étude (juillet 1997 à décembre 1999).

Résultats tardifs	N	%
<i>Décès</i>		
Fistule aorto-duodénale	1	0,6
Cardiaque	2	1,1
Cancer	3	1,7
Autre	1	0,6
<i>Autres complications</i>		
Claudication	4	2,3
Compression urétérale	1	0,6
Plicature de l'endoprothèse	1	0,6
Total	174	100

TABLEAU 9. — Endofuites (suivi moyen = 21 mois) après TE pour la partie actuelle de l'étude (juillet 1997 à décembre 1999). Le résumé des endofuites précoces est donné tableau 7.

Endofuites	N	%
<i>Endofuites tardives</i>	5	2,9
Périprothétique	2	1,1
A partir d'une collatérale	2	1,1
Recanalisation de ligature iliaque	1	0,6
<i>Devenir des endofuites*</i>	25	14,4
Thrombose spontanée	7	4,0
Embolisation percutanée	6	3,4
Deuxième endoprothèse sur mesure	2	1,1
Toujours présente	7	4,0
Conversion chirurgicale partielle	1	0,6
Conversion chirurgicale totale	2	1,1
Total	174	100

\* y compris les endofuites précoces

accessibles au TE. La méthode permet de mieux combler l'espace mort anévrysmal périendoprothétique. De plus, les anévrysmes aortoiliaques peuvent bénéficier du TE, même sans sacrifice des hypogastriques grâce aux endoprothèses hybrides. Nos résultats ont été obtenus en utilisant des composants simples, disponibles sur le marché français. Une endoprothèse parfaitement adaptée peut être disponible en deux à cinq heures même en utilisant des composants non conçus pour une telle utilisation. Il nous a fallu modifier les stents et les réassembler selon un procédé non spécifique du cas traité. Cette étape non spécifique d'un malade donné, prenait d'une demi-heure à deux heures. Les industriels auraient pu mettre à notre disposition des chaînes endosquelettiques de stents, ce qui aurait permis de diminuer les temps de fabrication spécifique par le chirurgien. Un pas, limité mais significatif, a récemment été fait dans cette direction avec le marquage CE d'une version spécifiquement aortique du composant principal des endoprothèses, à savoir le stent en Z de Gianturco.

La pratique des endoprothèses fabriquées de façon artisanale est celle qui s'apparente le plus aux habitudes des chirurgiens vasculaires qui taillent les prothèses vasculaires pour les adapter à leurs malades. En chirurgie classique, la prothèse est presque toujours adaptée par le chirurgien, pour convenir à un cas donné. L'industrie devrait fournir un moyen de faire de même pour les endoprothèses. A ce jour, la fabrication artisanale est la seule façon pour le chirurgien de parfaitement adapter une endoprothèse à un cas donné. Les solutions alternatives comme l'intubation de plusieurs modules endoprothétiques l'un dans l'autre sont coûteuses, complexes et présentent un risque réel de fuite immédiate ou retardée entre les différents modules,

TABLEAU 10. — Contribution technique à la faisabilité du TE dans la partie actuelle de l'étude (juillet 1997 à décembre 1999).

Contribution technique	N	%
Endoprothèses de forme et taille standards	33	18,9
Adjonction d'un stent proximal non couvert	45	25,9
Endoprothèses de taille et/ou forme non standards	141	81,0
Endoprothèses hybrides	36	20,7
Total	174	146,6*

\* Dans plusieurs cas, la faisabilité a été assurée en utilisant plusieurs techniques associées.

surtout si l'on tient compte de l'évolution morphologique du complexe endoprothèse-anévrisme avec le temps.

Les questions qui restent posées pour le TE des AAI ne concernent plus sa faisabilité dans des cas bien sélectionnés ni ses résultats à court terme, mais sa faisabilité chez les patients non sélectionnés, surtout s'ils sont à haut risque chirurgical, et la durabilité des résultats. Selon nous, la fabrication artisanale sur mesure est la meilleure réponse à la question de la faisabilité chez les patients non sélectionnés. Le tableau 10 quantifie l'impact des artifices techniques qui ont contribué à élever notre taux de faisabilité. Bien que l'adjonction d'un stent proximal non couvert (25,9 %) ou l'utilisation d'endoprothèses hybrides (20,7 %) ait été utile, c'est la possibilité d'adapter la taille et la forme des endoprothèses qui a le plus augmenté notre taux de faisabilité, puisque seulement 19 % de nos cas nécessitaient un implant de forme et de taille disponibles dans les gammes d'endoprothèses industrielles commercialisées dans notre pays. Ce taux de 19 % concorde avec ce qui est donné par les études objectives citées plus haut. Dans tous les autres cas, la forme et la taille de l'implant étaient absentes des gammes d'endoprothèses industrielles commercialisées dans notre pays.

Le TE des anévrysmes comporte avant tout deux catégories de risques d'échec à long terme. Dans la première catégorie, entrent les risques qui ne dépendent pas du dispositif utilisé, comme les endofuites provenant des branches collatérales. La Figure 3 montre l'évolution du diamètre maximum de l'anévrisme traité après TE selon notre méthode, comparé à la dimension préopératoire pour les 63 patients de la série qui ont été évalués par angioscanner. Dans quatre cas seulement (6,3 %), les mesures postopératoires n'étaient pas inférieures aux mesures préopératoires. Ces quatre patients ne présentaient pas d'endofuite visible et leurs dimensions ont commencé à diminuer après le premier contrôle postopératoire. Un AAI exclu par endoprothèse devrait guérir par rétraction de la paroi anévrysmale autour de l'implant. Un tel résultat est évidemment plus facile à obtenir en l'absence d'endofuite. Il est possible que l'adaptation très précise de l'endoprothèse sur mesure à la cavité anévrysmale, aide à diminuer l'espace mort autour de l'endopro-

thèse et contribue à prévenir les endofuites. La majorité des endofuites de notre série provenait de branches collatérales. Même dans les quelques cas d'endofuites péri-prothétiques, le défaut de contact entre le collet de l'anévrysme et celui de l'endoprothèse était dû à des difficultés d'ordre géométrique comme celles liées à des calcifications et il s'est colmaté par thrombose dans la plupart des cas. La réalisation artisanale permet une adaptation optimale du collet de l'endoprothèse à celui de l'anévrysme, non seulement si ce dernier est cylindrique mais également s'il est conique, en forme de goulot de bouteille ou en forme de tonneau.

Dans la seconde catégorie des risques d'échec à long terme, entrent ceux qui sont spécifiques du dispositif utilisé. Ces risques dispositifs-dépendants comme la déconnexion des éléments modulaires et le déchirement ou l'usure de l'étoffe ont nourri la discussion du TE des anévrysmes depuis le début [9]. Nos résultats ont été obtenus avec des matériaux conventionnels qui ont largement fait leurs preuves en chirurgie ouverte. L'enveloppe de polyester de 0,3 mm des endoprothèses est, à l'absence de cosselage près, celle que nous utilisons en chirurgie conventionnelle ouverte. Aucune concession sur les matériaux n'a été faite pour diminuer la taille des introducteurs. Ce choix s'oppose à l'utilisation répandue de tissus plus fins pour la construction d'endoprothèses industrielles de dernière génération. Bien que les caractéristiques biomécaniques des endoprothèses restent à décrire, nous savons que ces dispositifs sont soumis à des contraintes plus importantes que celles subies par les prothèses utilisées en chirurgie ouverte. Opter pour des tissus plus fins nous semble être une aventure périlleuse [10]. En suivant le même raisonnement conservateur, nous avons choisi des stents en acier inoxydable plutôt qu'en nitinol, nous avons utilisé des fils de gros calibre, nous avons diminué le nombre d'agressions envers le tissu lors de la fixation des stents et nous avons exclu l'utilisation d'une machine à coudre pour la confection de l'implant. Tous ces choix nous ont permis d'obtenir un dispositif parfaitement ajustable au cas traité et une prothèse que l'on peut, si nécessaire, clamber, tailler et suturer après mise en place, comme cela a été démontré dans quelques cas de conversion chirurgicale partielle. De telles conversions chirurgicales partielles sont inenvisageables avec le fin tissu des endoprothèses industrielles de dernière génération. Même avec ces choix techniques conservateurs, le calibre des introducteurs utilisés est resté compétitif avec celui des dispositifs de dernière génération. Notre choix des endoprothèses aortomonoiliaques plutôt que bifurquées est plus important encore. En pratique, les endoprothèses bifurquées, qu'elles soient modulaires ou mono-corps, sont assez faciles à fabriquer alors que les dimensions nécessaires correspondent rarement à la gamme de prothèses bifurquées disponibles sur le marché. Les raisons de notre choix sont les suivantes : les gestes nécessaires au déploiement d'une endoprothèse aortomonoiliaque sont plus simples que pour un implant bifurqué ; les endoprothèses bifurquées peuvent s'avérer difficiles à déployer dans des dispositions anatomiques asymétriques qui sont le cas le plus fréquent en pratique ; dans ces cas, il est souvent difficile d'éviter des plicatures d'un jambage, immédiates ou à distance ; le pontage fémoral croisé est facile et rapide à réaliser ; il est fiable et donne d'excellents résultats à long terme en

pathologie anévrysmale ; si l'on veut garder un introducteur de calibre raisonnable, les endoprothèses bifurquées présentent des jambages fins et longs, ce qui augmente l'espace mort autour de la prothèse ; les points de jonction sont susceptibles de se disjoindre non seulement immédiatement mais aussi plus tard, quand l'anatomie de l'anévrysme évolue.

La fabrication sur site a été critiquée car elle demande que la stérilisation du dispositif soit réalisée à l'hôpital. Notre réponse est que si la stérilisation est conforme aux normes en vigueur (EN554 dans notre cas) et aux instructions des fournisseurs des différents composants, elle est d'efficacité équivalente à celle des systèmes industriels. Le fait que nous n'ayons enregistré aucun cas d'infection de l'implant malgré l'inclusion de nombreux malades à risque d'infection et malgré l'utilisation très fréquente d'un abord fémoral valide notre choix. La fabrication artisanale a été critiquée car elle pourrait entraîner des dégradations invisibles responsables d'une fatigue du système à long terme mais cela est vrai pour les prothèses de chirurgie classique. Nous avons demandé à nos fournisseurs de tester les composants qui avaient été utilisés pour fabrication artisanale, stérilisés et déployés plusieurs fois *in vitro*. L'ensemble du processus n'a modifié ni la structure microscopique ni les caractéristiques mécaniques des composants.

Depuis le début, le TE des anévrysmes a eu comme objectif de diminuer la morbidité et la mortalité. Cela est d'autant plus important chez les patients à haut risque. Jusqu'à présent, le bénéfice du TE n'a jamais été démontré de façon formelle, que ce soit en général ou surtout chez les patients à haut risque chirurgical [11]. En l'absence d'études randomisées, nous ne pouvons pas apporter la preuve que le TE à l'aide d'endoprothèses artisanales sur mesure est moins vulnérant que la chirurgie classique. Cependant un travail indépendant provenant de notre service d'anesthésie, résumé dans le Tableau 11, montre une tendance significative : 94 de nos endoprothèses consécutives ont été comparées à 104 interventions classiques consécutives avec une diminution significative de la morbidité après utilisation de ces endoprothèses. Nos résultats rendent pertinente la réalisation d'une étude randomisée prospective, au moins chez les patients à haut risque.

La méthode encore primitive utilisée au cours de la présente étude pour la fabrication des endoprothèses a rendu cette tâche fastidieuse. Il y a deux directions possibles pour garder les avantages de la fabrication artisanale tout en diminuant la surcharge de travail qu'elle entraîne pour le praticien. La première est une fabrication extemporanée des endoprothèses par les industriels selon des plans et instructions donnés par le praticien pour chaque cas traité. Cette solution est idéale mais vraisemblablement peu profitable pour l'industriel si le coût de l'implant reste raisonnable. Dans notre expérience, le coût moyen d'une endoprothèse artisanale était en moyenne inférieur de 50 % à celui de l'endoprothèse industrielle la moins chère du marché français. L'autre solution est la commercialisation de kits faciles à utiliser, qui pourraient réduire le temps de fabrication à moins d'une heure. Cette réduction pourrait permettre de traiter de nombreuses urgences. De même, certaines équipes pourraient décider d'une construction stérile extemporanée de l'implant et

TABLEAU 11. — Comparaison de la morbidité précoce après 94 endoprothèses sur mesure consécutives et de celle après 104 interventions chirurgicales conventionnelles consécutives avec une morbidité significativement moins élevée après traitement endoprothétique.

Comparaison des morbidités précoces	Chirurgie	p<	TE
N	104		96
Saignement (ml)	1900 ± 1900	0,05	795 ± 1400
Durée d'intervention (h)	3.1 ± 1.3	0,05	2,6 ± 1.1
Culots globulaires (U)	6.3 ± 6.9	0,05	2,6 ± 4.4
Délai d'extubation (h)	3.5 ± 5,8		2,8 ± 3.6
Séjour en USI (h)	40 ± 27	0,05	25 ± 18
Durée d'hospitalisation (j)	14 ± 11	0,05	10 ± 16
Complications pulmonaires (n / %)	18 (17)	0,01	3 (3)
Insuffisance respiratoire aiguë (n / %)	8 (8)	0,05	0
Complications cardiaques (n / %)	2 (2)		3 (3)
Insuffisance rénale (n / %)	13 (13)	0,05	4 (4)
Réintervention (n/ %)	13 (13)	0,05	4 (4)
Décès (n/ %)	4 (4)		1 (1)

s'affranchir ainsi de la phase de stérilisation par l'établissement. Nous sommes convaincus que la fabrication sur mesure ne représente pas le passé mais bien l'avenir du traitement endoprothétique des AAI.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] PARODI J.C., PALMAZ J.C., BARONE H.D. — Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg*, 1991, 5, 491-499.
- [2] PARODI J.C., BARONE A., PIRAINO R., SCHONHOLZ C. — Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms : lessons learned. *J Endovasc Surg*, 1997, 4, 102-110.
- [3] BLUM U., VOSHAGE C., LAMMER J. et al. — Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 1997, 336, 13-20.
- [4] MIALHE C., AMICABILE C., BECQUEMIN J.P. — Endovascular treatment of infrarenal abdominal aneurysms by the stentor system : preliminary results of 79 cases. Stentor Restropective Study Group. *J Vasc Surg*, 1997, 26, 199-209.
- [5] WHITE G. H., YU W., MAY J. et al. — Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms : classification, incidence, diagnosis and management. *J Endovasc Surg*, 1997, 4, 152-168.
- [6] TREIMAN G.S., LAWRENCE P.F., EDWARDS W.H. JR et coll. — An assessment of the current applicability of the EVT endovascular graft for treatment of patients with an infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc surg*, 1999, 30, 68-75.

- [7] SCHUMACHER H., ECKSTEIN H.H., KALLINOWSKI P., ALLENBERG J.R. — Morphometry and classification in abdominal aortic aneurysms : patient selection for endovascular and open surgery. *J Endovasc*, 1997, 4, 39-44.
- [8] KOSKAS F., CLUZEL P., BENHAMOU A.C., KIEFFER E. — Endovascular treatment of aortical aneurysms : made-to-measure stent-grafts increase feasibility. *Ann Vasc Surg*, 1999, 13, 239-246.
- [9] BUTH J. — Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Results from the EUROSTAR registry. — European collaborators on Stent-graft techniques for abdominal aortic aneurysm Repair. *Semain Interv Cardiol*, 2000, 5, 29-33.
- [10] ZARINS C.K., WHITE R.A., FOGARTY T.J. — Aneurysm rupture after endovascular repair using the Aneurysm stent-graft. *J Vasc Surg*, 2000, 31, 960-970.
- [11] CHUTER T.A., REILLY L.M., FARUQI R.M., et al. — Endovascular aneurysm repair in high-risk patients. *J Vacs Surg*, 2000, 31, 122-133.

## DISCUSSION

### M. Jean NATALI

*Quelle est la réglementation actuelle pour l'utilisation de ces dispositifs composites ?*

Notre travail s'inscrit dans le cadre fixé par le guide d'application du 17 novembre 1998 des textes réglementaires relatifs au marquage CE pour la mise sur le marché et la mise en service des dispositifs médicaux fabriqués sur mesure. Cependant, même dans le domaine d'une étude clinique qui relève de la loi Huriet, l'avis favorable de l'Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est indispensable. Pour des raisons d'équité vis-à-vis des producteurs d'implants, l'AFSSAPS impose aux praticiens constructeurs un règlement équivalent à celui qu'elle impose aux constructeurs industriels.

### M. Claude-Henri CHOUARD

*Dans le faible coût de votre prothèse, au regard de celui des prothèses industrielles, vous ne faites pas entrer le coût des salariés, de votre équipe par exemple. Lorsque d'autres équipes mettront en place votre appareillage, il faudra financer les laboratoires qui, dans chaque service, permettront de façonner à la demande vos stents. Quel en sera le financement ?*

Pour l'instant, le service rendu au malade doit être démontré aux autorités de tutelle. Une telle démonstration faite, il ne devrait pas y avoir d'obstacle, au moins théorique, à valoriser ce service médical rendu dans le cadre de la nomenclature, pour la construction par le praticien lui même et par attribution de tarifs pour la construction par des auxiliaires prothésistes travaillant sous responsabilité médicale, comme dans d'autres domaines de l'implantologie.



## Pathogénie de la pré-éclampsie : rôle du PPAR $\gamma$ dans l'invasion trophoblastique

### *Abnormal trophoblast invasion in pre-eclampsia : involvement of PPAR $\gamma$*

Danièle EVAÏN-BRION \*, Thierry FOURNIER\*, Patrice THEROND\*\*, Anne TARRADE\*, Laetitia PAVAN\*

#### RÉSUMÉ

*La prééclampsie est une complication majeure de la grossesse. Son diagnostic est clinique au deuxième trimestre de la grossesse ; il est caractérisé par l'association d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie. L'étiologie de la prééclampsie est d'origine placentaire. Le primum movens de cette maladie spécifique à l'espèce humaine est un défaut de placentation, caractérisé par une invasion insuffisante du trophoblaste utérin, et notamment de la paroi des artères spiralées utérines. Dans cette étude, nous avons développé un modèle de culture des cellules trophoblastiques humaines impliquées dans l'implantation (cellules trophoblastiques extravilluses) et testé in vitro leur propriété de cellules invasives. Nous révélons pour la première fois qu'un gène directement impliqué dans le développement placentaire, le PPAR $\gamma$  est un acteur potentiel de la pathogénie de la prééclampsie. En effet, l'activation de ce récepteur nucléaire par des ligands naturels inhibe l'invasion de la cellule trophoblastique humaine. Or, les ligands naturels de ce récepteur semblent présents à l'interface fœto-maternelle.*

MOTS-CLÉS : PRÉÉCLAMPSIE. DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE. CULTURE CELLULAIRE. TROPHOBLASTE. PLACENTA. RÉCEPTEUR CYTOPLASMIQUE ET NUCLÉAIRE.

#### SUMMARY

*Pre-eclampsia is a major complication of human pregnancy. Its trigger is from placental origin and may involve an abnormal placentation characterized by a defect of trophoblast invasion and an absence of remodelling of the maternal spiral arteries. In this study, we have characterized and developed a model of culture of extravillous trophoblast cells involved in*

\* Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U427, \*\*Laboratoire de Biochimie  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université René Descartes, 4 avenue de  
l'Observatoire — 75006 Paris France.

*Tirés-à-part : Docteur Danièle EVAÏN-BRION, à l'adresse ci-dessus.  
Article reçu le 31 octobre 2001, accepté le 10 décembre 2001.*

*human implantation. We showed that these cells expressed high levels of PPAR $\gamma$  by immunocytochemistry and real-time quantitative PCR. We showed that different natural ligands potentially present at the feto-maternal interface, such as oxidised low density lipoproteins, inhibited in vitro in a concentration dependent manner extravillous cytotrophoblast invasion. These results point to a key role of PPAR $\gamma$  in the pathology of pre-eclampsia.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : PRE-ECLAMPSIA. CELL DIFFERENTIATION. CELLS, CULTURED. TROPHOBLAST. PLACENTA. RECEPTORS, CYTOPLASMIC AND NUCLEAR.

## INTRODUCTION

La prééclampsie est une complication majeure de la grossesse [1, 2]. Son diagnostic est clinique au deuxième trimestre de la grossesse ; il est caractérisé par l'association d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie. Elle peut évoluer vers la crise d'éclampsie mettant en jeu le pronostic vital maternel et fœtal. Elle s'associe le plus souvent à un retard de croissance intra-utérin fœtal avec ses complications néonatales, pédiatriques, et métaboliques à l'âge adulte [3, 4]. La prééclampsie représente de fait un problème majeur de santé publique.

L'étiologie de la prééclampsie est d'origine placentaire puisque tous les signes cliniques de la maladie disparaissent dans l'heure qui suit la délivrance. Cependant sa pathogénie reste encore non élucidée. De multiples facteurs maternels génétiques ou environnementaux prédisposent à cette maladie : hypertension, diabète, augmentation de la résistance à l'insuline, race noire, primiparité... [2]. Récemment, une composante génétique maternelle et paternelle a été démontrée [5].

Le *primum movens* de cette maladie spécifique à l'espèce humaine est un défaut de placentation, caractérisé par une invasion insuffisante du trophoblaste au niveau utérin [6, 7]. La placentation humaine est en effet caractérisée par une invasion majeure du trophoblaste le conduisant au contact du sang maternel (placentation hémomonochoriale). Au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, les cellules trophoblastiques au contact de la paroi utérine (appelées trophoblaste extravilleux) prolifèrent et envahissent la décidue puis le myomètre. Elles migrent dans la lumière des artères spiralées utérines où elles forment des bouchons trophoblastiques jusqu'à la douzième semaine de grossesse. Le trophoblaste extravilleux infiltre également la paroi des artères spiralées, détruit la couche musculaire lisse et la limitante élastique interne de ces artères. Les cellules trophoblastiques terminent leur migration dans la lumière des artères. Ce remaniement de la paroi artérielle en une tunique fibreuse atone, n'offrant plus de résistance au flux sanguin, conduit à une irrigation optimale de la chambre intervillieuse [8, 9]. Un défaut de perfusion de la chambre intervillieuse induit une hypoxie placentaire et peut déclencher les signes toxiques maternels sur un terrain prédisposé [2].

Le récepteur  $\gamma$  de l'activateur des peroxisomes (PPAR $\gamma$ ) est un membre de la super famille des récepteurs nucléaires, modulateurs de la transcription de nombreux

gènes après liaison de leurs ligands spécifiques. Afin d'être actif et de se lier à l'ADN, le PPAR $\gamma$  se dimérise avec le récepteur X aux rétinoïdes (RXR) [10]. Le rôle du PPAR $\gamma$  a été largement démontré dans le développement du tissu adipeux [11], dans la régulation de l'homéostasie glucidique [12] et dans l'inhibition de l'expression de certains gènes pro-inflammatoires [13]. Par ailleurs, les études d'invalidation génique chez la souris ont révélé son rôle essentiel dans le développement placentaire et la différenciation trophoblastique [14].

Le PPAR $\gamma$  est activé par la liaison de ligands naturels (acides gras, composés oxydés des LDL et la prostaglandine J<sub>2</sub> (15 Deoxy-PGJ<sub>2</sub>), mais aussi de synthèse tels les thiazolidinediones utilisés dans le traitement du diabète de type 2 [10].

L'objectif de ce travail a été d'étudier le rôle du PPAR $\gamma$  et de ses ligands dans la modulation de l'invasion trophoblastique humaine. Nous avons ainsi révélé une très forte expression de ce gène dans la cellule trophoblastique humaine. Les ligands synthétiques mais aussi naturels de ce récepteur nucléaire inhibent l'invasion trophoblastique humaine.

## MÉTHODOLOGIE

### Échantillons placentaires et culture cellulaire

L'absence de modèle animal pour l'étude de la pathogénie de la prééclampsie, nous a conduit à mettre au point un modèle *in vitro* de culture de cellules trophoblastiques extravilleuses pour étudier leur capacité invasive [15]. Ces cellules sont isolées par digestion enzymatique contrôlée à partir de fragments placentaires du premier trimestre obtenus après interruption volontaire de grossesse. Mises en culture sur une matrice extracellulaire, elles digèrent celles-ci et leur potentialité invasive est testée en chambre bicamérale (chambre de Boyden).

### Test d'invasion

Ce test est réalisé comme précédemment décrit [15]. Les cellules sont déposées dans une chambre bicamérale de Boyden, sur la face supérieure d'une membrane possédant des pores de diamètre 8  $\mu$ m et recouverte de matrigel. Ces cellules envahissent le matrigel et émettent des pseudopodes à travers les pores. Les cellules invasives peuvent être visualisées et quantifiées par immunomarquage avec un anticorps spécifique anticytokératine 7. Les résultats du test d'invasion sont exprimés comme le nombre de pseudopodes émis par rapport au nombre de noyaux cellulaires sur la face supérieure du filtre. La moyenne des valeurs observées dans les puits (n = 3) contenant des cellules n'ayant subi aucun traitement est fixée à 1.

### **Quantification des transcrits spécifiques**

L'expression des gènes dans les échantillons placentaires et les cultures cellulaires a été évaluée au niveau de l'ARN messager par PCR-quantitative en temps réel, comme précédemment décrit [16].

### **LDL natives et oxydées**

Les LDL ont été isolées du plasma de sujets normolipidémiques, ne recevant aucun apport vitaminique ou traitement hypolipidémiant, par ultracentrifugation séquentielle et oxydées ou non par le Cu<sup>2+</sup> selon la méthode précédemment décrite [17].

## **RÉSULTATS**

### **Expression du PPAR $\gamma$ dans la cellule trophoblastique humaine**

En microscopie optique, la cellule trophoblastique extravilleuse invasive en culture apparaît comme une cellule épithéliale à gros noyau (Fig. 1, panneau A). La forte expression du PPAR $\gamma$  dans ces cellules est attestée en immunocytochimie par un marquage nucléaire spécifique (Fig. 1, panneau B) et les taux élevés de ses transcrits (Fig. 1, panneau C).

### **Mise en évidence *in vitro* de l'invasion trophoblastique**

Comme il est illustré dans la Figure 2, cette cellule trophoblastique est invasive (panneau A). Cultivée *in vitro* sur une matrice (matrigel), dans un modèle en trois dimensions, elle traverse celle-ci, se déplace et envoie des pseudopodes à travers le filtre de la chambre bicamérale. Ces pseudopodes peuvent être visualisés à la face inférieure du filtre, en microscopie électronique à balayage (panneau B) ou par immunocytochimie avec un anticorps spécifique contre la cytokératine 7 (panneau C).

### **Effet des ligands naturels du PPAR $\gamma$ sur l'invasion trophoblastique**

Nous avons alors testé l'effet de ligands naturels du PPAR $\gamma$  sur cette invasion trophoblastique *in vitro*. Un traitement des cellules par la prostaglandine 15D-PGJ<sub>2</sub> de 1 à 10  $\mu$ mol/L induit une diminution dose dépendante de l'invasion cellulaire, maximale (50 %) pour 10  $\mu$ mol/L. De la même façon, nous avons testé l'effet de LDL natives ou oxydées sur cette invasion trophoblastique *in vitro*. De façon très intéressante seules les LDL oxydées inhibent l'invasion trophoblastique de façon significative et maximale d'environ 50 % pour une concentration de 50  $\mu$ g/ml.

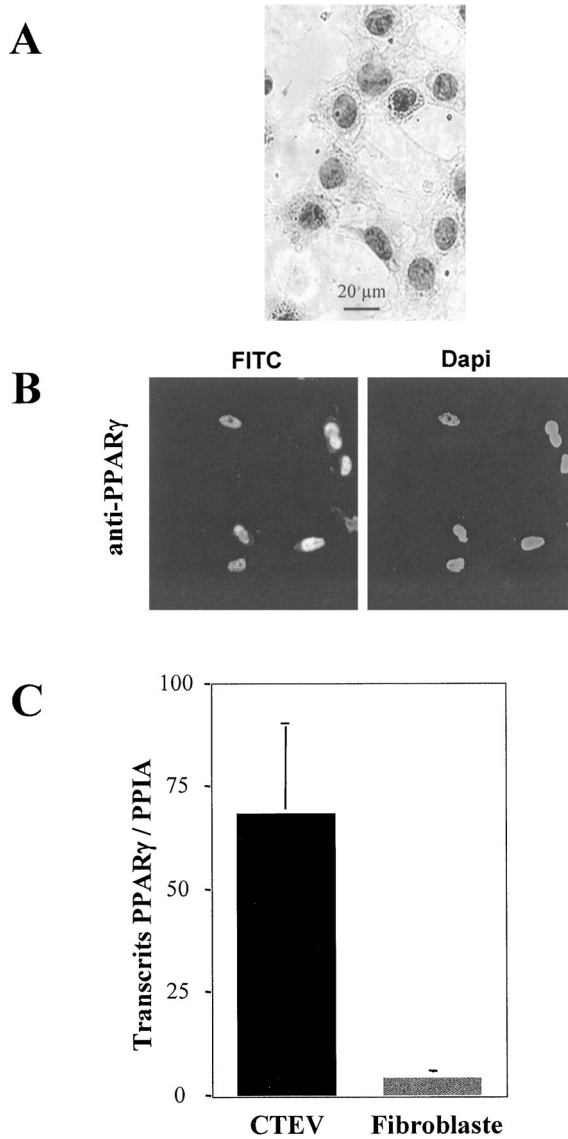


FIG. 1. — Expression du PPAR $\gamma$  dans la cellule trophoblastique extravilleuse

Panneau A : Aspect morphologique des trophoblastes extravilleux en culture en microscopie optique.

Panneau B : Marquage nucléaire spécifique du PPAR $\gamma$  en immunocytochimie. La coloration bleue des noyaux au DAPI permet de confirmer la localisation nucléaire.

Panneau C : Taux de transcrits du PPAR $\gamma$  dans des cellules trophoblastiques extravilleuses et des fibroblastes placentaires, évalué en PCR quantitative en temps réel par rapport à un gène de référence (PPIA ou cyclophilin A).

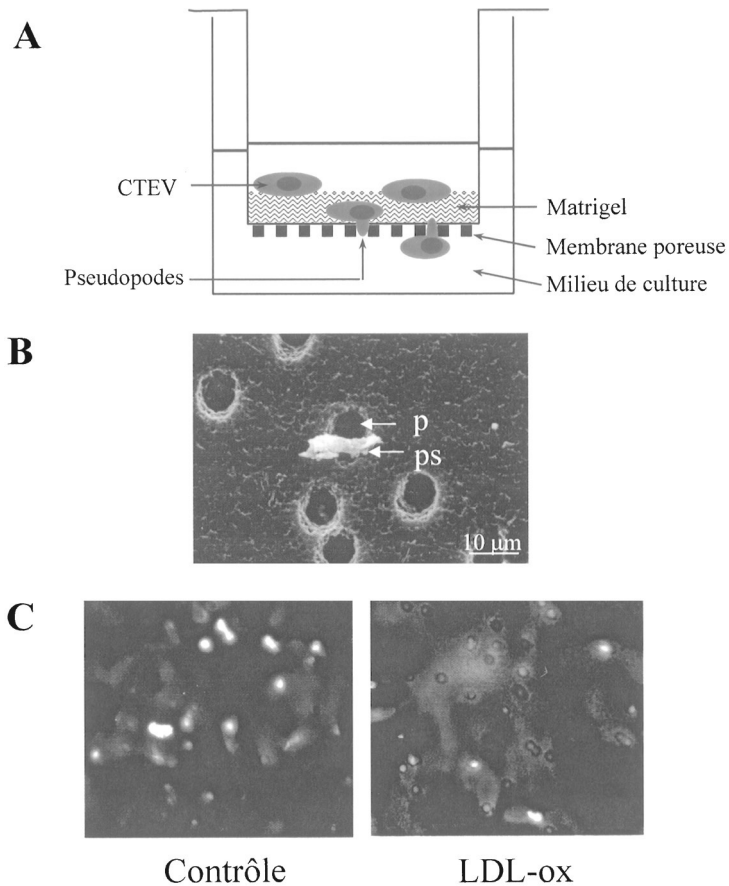


FIG. 2.— Modèle *in vitro* pour tester l'invasion trophoblastique.

Panneau A : Schéma d'une chambre bi-camérale de Boyden utilisée.

Panneau B : Observation en microscopie électronique à balayage de la face inférieure du filtre présentant des pores de 8  $\mu$ m de diamètre et ayant laissé passer des pseudopodes des cellules trophoblastiques.

Panneau C : Observation en microscopie optique de la face inférieure du filtre. Les pseudopodes sont révélés avec un anticorps anti-cytokératine 7.

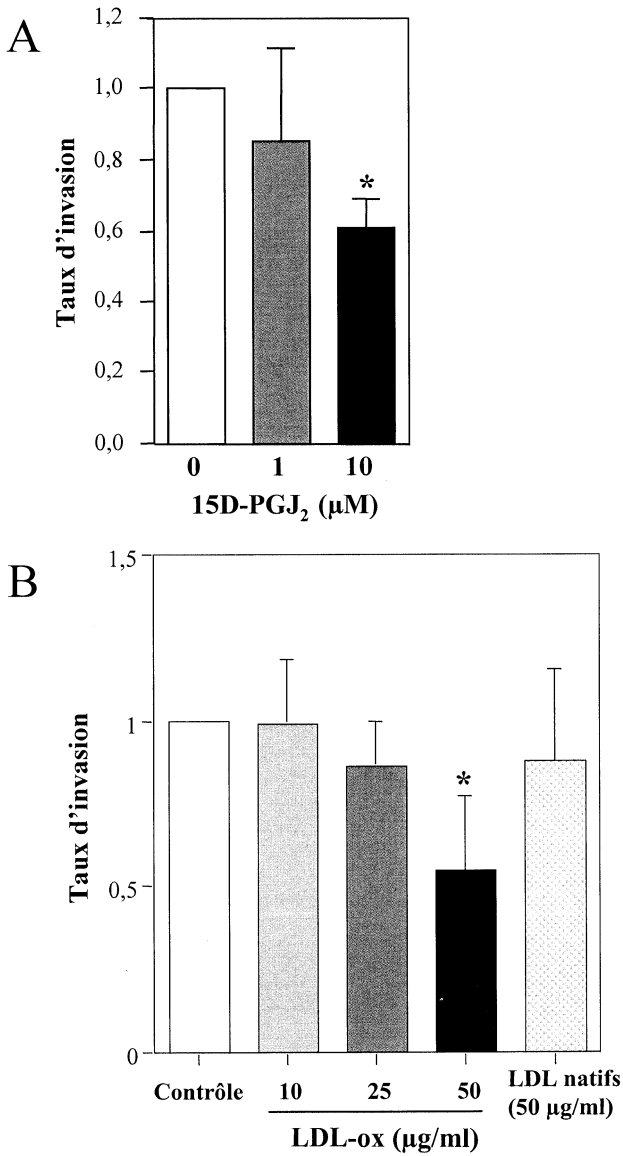


FIG. 3. — Effet de la prostaglandine 15D-PGJ<sub>2</sub> (panneau A) et des LDL natives ou oxydées (panneau B) sur la migration invasive des cellules trophoblastiques.

Les cellules sont cultivées 48 heures sur matrigel et l'invasion quantifiée comme décrit dans la méthodologie. Les cellules sont traitées ou non (contrôle) par les différents ligands du PPAR<sub>γ</sub>. Les résultats représentent la moyenne plus ou moins la déviation standard de 3 déterminations lors d'une expérience représentative.

## DISCUSSION

Les cellules trophoblastiques humaines au contact de la muqueuse utérine possèdent des caractéristiques d'une cellule pseudotumorale : prolifération, invasion, migration. Cependant à l'inverse d'une invasion tumorale, l'invasion trophoblastique est précisément régulée. Elle est limitée dans le temps (premier trimestre de la grossesse) et dans l'espace (tiers supérieur du myomètre) et orientée spécifiquement vers la paroi artérielle. Elle offre donc un modèle unique en physiologie humaine d'une invasion cellulaire contrôlée et orientée. Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'invasion trophoblastique sont encore mal connus et sont pourtant les acteurs principaux impliqués dans la pathogénie de la prééclampsie.

La potentialité invasive de la cellule trophoblastique semble être une caractéristique de cette cellule et non de son environnement puisqu'elle peut s'implanter de façon ectopique, notamment dans la trompe. Nous venons de montrer qu'elle possède dans ce site d'implantation les mêmes caractéristiques [18].

Dans ce travail, nous révélons pour la première fois qu'un gène directement impliqué dans le développement placentaire, le PPAR $\gamma$ , est un acteur potentiel de la pathogénie de la prééclampsie. En effet, l'activation de ce récepteur nucléaire par des ligands naturels inhibe l'invasion de la cellule trophoblastique. Or, les ligands naturels de ce récepteur semblent présents à l'interface fœto-maternelle. De fait, l'endomètre humain et la décidue produisent des prostaglandines [19]. Le tissu placentaire lui-même produit des prostaglandines et de nombreux lipides [20-22]. Dans cette étude, nous révélons par ailleurs que les LDL oxydées contenant des ligands connus du PPAR $\gamma$ , inhibent très fortement l'invasion trophoblastique. Les LDL oxydées sont des composants de la plaque d'athérome [23]. Une anomalie de la paroi des artères spiralées utérines de type athéromateuse est décrite dans la prééclampsie ; elle est potentiellement présente chez la femme diabétique ou obèse, terrain prédisposant à la prééclampsie [2]. Prééclampsie, athérosclérose et diabète sont en effet caractérisés par une dyslipidémie. Augmentation des triglycérides, diminution des HDL et augmentation des VLDL caractérisent ces pathologies. Ces dernières sont très facilement oxydables notamment dans l'espace sous-endothélial, où elles pénètrent facilement. Elles participent alors activement à l'inflammation et au stress oxydant, caractérisant la lésion d'athérome [23]. Nos données expérimentales suggèrent que le non remodelage de la paroi des artères spiralées utérines serait lié à une forte activation du PPAR $\gamma$  par des ligands présents anormalement dans cette paroi artérielle.

Nous venons par ailleurs de démontrer que le PPAR $\gamma$  est également exprimé dans le trophoblaste villositaire et directement impliqué dans la régulation de la synthèse de l'hormone Chorionique Gonadotropique (hCG) [24].



Enfin, il faut souligner que le PPAR $\gamma$  se dimérise exclusivement avec le récepteur RXR des rétinoïdes. Un effet synergique de leurs ligands est observé dans la modulation de la différenciation du trophoblaste humain [24-26].

En conclusion, cette étude ouvre pour la première fois une nouvelle voie de recherche dans le domaine de la prééclampsie. Elle oriente vers un rôle essentiel du PPAR $\gamma$  et de ses ligands dans le défaut d'invasion trophoblastique et donc de placentation, *primum movens* de la maladie.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs adressent leurs remerciements au Pr M. Vidaud et son équipe ainsi qu'à M<sup>me</sup> Tricottet et au service de microscopie électronique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques pour leur précieuse collaboration.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] WALKER J.J. — Pre-eclampsia. *Lancet*, 2000, 356, 1260-1265.
- [2] ROBERTS J.M., COOPER D.W. — Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*, 2001, 357, 53-56.
- [3] BARKER D.J.P., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., HARDING J.E., OWENS J.A., ROBINSON J.S. — Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 1993, 341, 938-941.
- [4] EVAIN-BRION D., CZERICHOW P. — Retard de croissance intra-utérin : approches physiopathologiques et thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique*, 1996, 2, 110-117.
- [5] ESPLIN M.S., FAUSETT M.B., FRASER A., KERBER R., MINEAU G., CARRILLO J., VARNER M.W. — Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 867-872.
- [6] ZHOU Y., DAMSKY C.H., CHIU K., ROBERTS J.M., FISHER S.J. — Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 950-960.
- [7] MEEKINS J.W., PIJUNENBORG R., HANSSSENS M., MCFADYEN I.R., VAN ASSHE A. — A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1994, 101, 669-674.
- [8] REDMAN C. — Cytotrophoblasts : Masters of disguise. *Nat. Med.*, 1997, 3, 610-611.
- [9] ALSAT E., MALASSINÉ A., TARRADE A., MERVIEL P., EVAIN-BRION D. — Le cytotrophoblaste humain, un casse tête pour le biologiste. *Med. Sci.*, 1999, 15, 1236-1243.
- [10] DESVERGNE B., WAHLI W. — Peroxisome proliferator-activated receptors : nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.*, 1999, 20, 649-688.
- [11] ROSEN E.D., SARRAF P., TROY A.E., BRADWIN G., MOORE K., MILSTONE D.S., SPIEGELMAN B.M., MORTENSEN R.M. — PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Cell*, 1999, 4, 611-617.
- [12] NOLAN J.J., LUDVIK B., BEERDSSEN P., JOYCE M., OLEFSKY J. — Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1188-1193.

- [13] JIANG C., TING A.T., SEED B. — PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, 391, 82-86.
- [14] BARAK Y., NELSON M., ONG E., JONES Y., RUIZ-LOZANO P., CHIEN K., KODER A., EVANS R. — PPAR $\gamma$  is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol. Cell*, 1999, 4, 585-595.
- [15] TARRADE A., LAI KUEN R., MALASSINÉ A., TRICOTTET V., BLAIN P., VIDAUD M., EVAIN-BRION D. — Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab. Invest.*, 2001.
- [16] FRENDON J., VIDAUD M., GUIBOURDENCHE J., LUTON D., MULLER F., BELLET D., GIOVAGRANDE Y., TARRADE A., PORQUET D., BLOT P., EVAIN-BRION D. — Defect of villous cytotrophoblast differentiation into syncytiotrophoblast in Down's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3700-3707.
- [17] THEROND P., ABELLA A., DENIS L., COUTURIER M., CHALAS J., LEGRAND A., LINDENBAUM A. — In vitro study of the cytotoxicity of isolated oxidized lipid LDL fractions in human endothelial cells : relationship with the glutathione status and cell morphology. *Free Radc. Biol. Med.*, 2000, 28, 585-596.
- [18] GOFFIN F., MALASSINE A., EVAIN-BRION D., MERVIEL P., CORTEZ A., FRANKENNE F., FOIDART J.M. — Trophoblastic differentiation along the invasive pathway does not depend on maternal environment : lesson from tubal pregnancy. *Placenta*, 2001, 22, A25.
- [19] SHAW K.J., NG C., KOVACS B.W. — Cyclooxygenase gene expression in human endometrium and decidua. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*, 1994, 50, 239-243.
- [20] MITCHELL M.D., KRAEMER D.L., STRICKLAND D.M. — The human placenta : a major source of prostaglandin D2. *Prostaglandins Leukot Med.*, 1982, 8, 383-387.
- [21] CAMPBELL F.M., GORDON M.J., DUTTA-ROY A.K. — Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and docosahexaenoic acids. *Life Sci.*, 1998, 63, 235-240.
- [22] MALASSINE A., BESSE C., ROCHE A., ALSAT E., REBOURCET R., MONDON F., CEDARD L. — Ultrastructural visualization of the internalization of low density lipoprotein by human placental cells. *Histochemistry*, 1987, 87, 457-464.
- [23] BONNET J. — L'arthérosclérose. *Med. Sci.*, 2001, 17, 559-567.
- [24] TARRADE A., SCHOONJANS K., GUIBOURDENCHE J., BIDART J., VIDAUD M., AUWERX J., ROCHETTE-EGLY C., EVAIN-BRION D. — PPAR $\gamma$  / RXR $\varphi$  heterodimers are involved in hCG $\beta$  synthesis and human trophoblast differentiation. *Endocrinology*, 2001, 142.
- [25] TARRADE A., ROCHETTE-EGLY C., GUIBOURDENCHE J., EVAIN-BRION D. — The expression of nuclear retinoid receptors in human implantation. *Placenta*, 2000, 21, 703-710.
- [26] TARRADE A., SCHOONJANS K., PAVAN L., AUWERX J., ROCHETTE-EGLY C., EVAIN-BRION D., FOURNIER T. — PPAR $\gamma$  / RXR $\varphi$  heterodimers control human trophoblast invasion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 00-00.

## DISCUSSION

**M. Jacques CAEN**

*Est-ce que l'endothélium module l'invasion trophoblastique ? Y a-t'il des antigènes communs entre l'endothélium et le trophoblaste ? Qu'en est-il de la cadhérine ?*

Il est probable que les cellules endothéliales modulent l'invasion endovasculaire des trophoblastes. Des données *in vitro* préliminaires en co-culture nous révèlent en effet que la cellule endothéliale libère des facteurs solubles qui stimulent l'invasion trophoblastique. La cellule trophoblastique extravilleuse endovasculaire exprime à sa surface un grand nombre de marqueurs des cellules endothéliales, tels, à titre d'exemple, des molécules d'adhésion intercellulaire ou à la matrice spécifiques de l'endothélium (VCAM, PCAM, ...).

**M. Étienne-Emile BAULIEU**

*Que peut-on envisager comme ligands du PPAR $\gamma$  à des fins préventives ou thérapeutiques, et quelle en serait la spécificité compte tenu de la distribution généralisée du récepteur ?*

Les travaux présentés offrent une nouvelle voie dans la compréhension de la pathogénie de la prééclampsie. Ils sont encore trop préliminaires pour orienter vers un axe thérapeutique. Ils précisent cependant que la présence anormale de ligands pathogènes tels les LDL oxydées inhibe l'invasion trophoblastique soulignant l'importance d'un diagnostic précoce sur des terrains maternels prédisposés.

**M. Jean-Daniel SRAER**

*L'éclampsie survient classiquement lors de la 1<sup>ère</sup> grossesse. Comment expliquer, dans votre hypothèse, que l'éclampsie ne se reproduise pas systématiquement lors des grossesses ultérieures ?*

Il est en effet classiquement établi que la prééclampsie survient plus fréquemment lors d'une première grossesse. Cependant, des données épidémiologiques publiées en janvier 2002 dans le *New England Journal of Medicine* soulignent que, indépendamment de la primiparité, c'est l'intervalle de temps entre deux grossesses qui est le facteur prédisposant au développement de la prééclampsie.

**M. Georges DAVID**

*On sait que, au cours de la grossesse, surviennent des embolies de cellules trophoblastiques dans la circulation maternelle. Quelle est leur origine ? Quel destin ont-elles ? Existe-t-il des modèles animaux sur lesquels on puisse étudier les effets à long terme ? Des facteurs masculins, en liaison en particulier avec le sperme, peuvent-ils jouer un rôle dans le développement de l'éclampsie ?*

Il est connu depuis longtemps que des cellules trophoblastiques sont présentes dans la circulation maternelle de nombreuses années après une première grossesse. Elles se nichent volontiers dans la petite circulation au niveau pulmonaire. Ces cellules n'ont jamais été caractérisées dans leur phénotype de trophoblaste villositaire ou extravillous. La placentation humaine est spécifique et aucun modèle animal ne permet d'aborder le devenir à long terme des trophoblastes humains circulants. Enfin, des études génétiques récentes ont mis en évidence l'existence de gènes d'origine paternelle prédisposant à la maladie.

**M. Christian NEZELOF**

*Les cellules déciduales sont-elles totalement innocentes ?*

Les cellules déciduales jouent un rôle certain dans la limitation de l'invasion trophoblastique en sécrétant notamment des facteurs solubles tels le TGF $\gamma$ 1 et des inhibiteurs de protéases. Cependant, il faut remarquer que l'invasion du trophoblaste est similaire en cas de grossesses ectopiques dans la trompe où il n'existe aucune décidualisation.

**M. Raymond ARDAILLOU**

*Les substances attirant les trophoblastes dans la muqueuse utérine sont-elles identiques à celles responsables de la migration des leucocytes (Interleukine-8, RANTES, MCP-1...) ? Ont-elles été identifiées ?*

L'existence de modèle *in vitro* permettant de tester l'invasion trophoblastique est récente. De fait les connaissances sur les facteurs solubles modulant la migration de ces cellules sont encore limitées. Cependant certains facteurs de croissance et certaines interleukines modulent celles-ci tels, à titre d'exemple, le TNF $\alpha$  et l'hépatocyte growth factor.

## **Notions récentes sur la cancérogenèse intestinale, leurs implications dans le dépistage du risque génétique et l'action préventive des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

*Colorectal carcinogenesis, an overview : its implication in genetic risk diagnosis and primary prevention by non steroidal anti-inflammatory drugs*

Daniel COUTURIER \*

### **RÉSUMÉ**

*Pour l'ensemble de la population française, le cancer colorectal est la tumeur maligne la plus fréquente. Deux mécanismes de cancérogenèse doivent être distingués. Les tumeurs par instabilité chromosomique sont la conséquence d'une suite de réarrangements qui provoquent le passage par étapes de la muqueuse normale à l'adénome, puis au cancer. Les cancers colorectaux relèvent de ce mécanisme dans 85 % des cas, ils sont localisés de préférence sur le côlon gauche. Les tumeurs par instabilité génique ou nucléotidique sont provoquées par une défaillance des systèmes de réparation de l'ADN et ses conséquences sur les oncogènes et les gènes suppresseurs. L'instabilité génique explique 15 % des cancers, localisés de préférence sur le côlon droit. Le gène APC (adenomatous polyposis coli) intervient au stade initial sur les deux voies de la cancérogenèse. Il joue un rôle suppresseur en évitant l'accumulation de  $\beta$ -caténine dans le noyau cellulaire où elle entraîne la prolifération. Environ 5 % des cancers colorectaux se développent dans des familles à très haut risque par Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) ou par syndrome du cancer du côlon familial sans polypose (HNPCC). La PAF est caractérisée par une mutation constitutionnelle d'un des allèles du gène APC. Une mutation acquise sur l'allèle sauvage déclenche le processus. Le phénotype de la maladie dépend de la localisation de la mutation. Le dépistage de la mutation dans une famille permet de ne soumettre que les porteurs à une surveillance astreignante. La localisation de la mutation apporte des arguments dans le choix du traitement. Le syndrome HNPCC est suspecté sur des critères généalogiques. Ces tumeurs relèvent de l'instabilité nucléotidique, un test biologique permet de la déceler. Les mutations*

\* Service d'Hépatogastro-Entérologie, groupe hospitalier Cochin – Saint-Vincent-de-Paul – La Roche Guyon — 27 rue du Fbg Saint-Jacques – 75679 Paris cedex 14.

*Tirés-à-part* : Professeur Daniel COUTURIER, à l'adresse ci-dessus.

Article reçu le 25 juin 2001, accepté le 14 janvier 2002.

sur les gènes de réparation de l'ADN en sont responsables, deux d'entre eux (*MSH2*, *MLH1*) sont principalement en cause. D'autres tumeurs malignes (endomètre, appareil urinaire) sont souvent associées chez un même individu et dans la famille. Les sujets porteurs de mutation ou suspects doivent être soumis à un programme de surveillance. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) possèdent une action antitumorale. D'abord reconnue sur des modèles animaux, l'action sur les tumeurs intestinales a été démontrée pour la première fois chez l'homme dans la Polypose Adénomateuse Familiale. Des études épidémiologiques montrent que les propriétés suppressives et/ou préventives sur les tumeurs de l'intestin concernent aussi les formes communes. Le mécanisme de l'action antitumorale fait intervenir l'inhibition de la cyclo-oxygénase (*COX*) et aussi des mécanismes indépendants. Les inhibiteurs spécifiques de *COX 2* ont des propriétés antitumorales analogues à celles des AINS sans entraîner d'effet indésirable sur la muqueuse gastrique.

**MOTS-CLÉS :** TUMEUR CÔLON. POLYADÉNOMATOSE FAMILIALE ESSENTIELLE. CANCÉROGÈNESE. PRÉVENTION.

## SUMMARY

Colorectal cancer is the most common malignant tumor in the french population. This tumor represents 45 % of the cancers of the digestive tract in female and 60 % in male. It is one of the main problem in the field of Public Health but recent progress for research, prophylaxis and treatment have been performed. There are two different pathogenic pathways for colorectal cancer. In chromosomal instability a sequence of rearrangements leads step by step from normal to adenoma and to carcinoma. It is the common pathway observed in 85 % of colorectal cancers, mainly localized in left colon. In genic nucleotidic instability loss of tumor—suppressor genes and activation of cellular oncogenes are the consequence of DNA mismatch repair system, which is controled by several genes. The defect of DNA mismatch repair leads to a hypermutable state in wich simple repetitive DNA sequences are specially instable. This is the basis for a test to demonstrate nucleotidic instability. This pathway is found in the remaining 15 % of colorectal cancers which are mainly localized on right colon. A mutational inactivation of both alleles of *APC* gene is considered as an initial gatekeeper event although some cancers begin with a mutation in  $\beta$ -catenin gene which has the same functional impact. *APC* expression plays central role in regulating the rate of  $\beta$ -catenin degradation. Destruction of  $\beta$ —catenin prevents its translocation into the nucleus where it promotes cellular proliferation. About 5 % of colorectal cancer are developped in a high risk population, Familial Adenomatous Polyposis coli (*FAP*) or Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (*HNPCC*). *FAP* is caused by a germline mutation in *APC* gene. Every cell harbors a mutation of an *APC* allele wich insures that a large number of adenomas will occur once an inactivating event occurs on the other wild-type *APC* allele. The demonstration of a constitutional mutation in a family allows to limit the survey only to the carriers. The phenotypic expression (attenuated, profuse, associated with extra-intestinal lesions) is correlated with the site of the *APC* mutation. Thus the determination of this site occurs in the choice of the treatment. *HNPCC* is suggested on clinical and genealogical criterions (young age of onset of cancer, multiple family members affected with cancer in multiple generations, the association of certain tumors in an individual of family, multiple tumors). A biological test may be useful to demonstrate the nucleotidic instability (*MSI* : microsatellite instability). Constitutional mutations on the mismatch repair genes, mainly *MSH2* and *MLH1*, cause *HNPCC* syndrome. Endometrial and urethelial malignant tumors are frequent in an individual or in

*the family. The proven or suspected carriers of mutations undergo colonoscopic surveillance every 1 to 2 years, starting at age 25. An anti-tumoral action of the non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) is now recognized. Firstly observed in animal models of colon cancer the suppressive action was demonstrated in patient with Familial Adenomatous Polyposis. From the results of several epidemiological studies the suppressive action can be generalized to common intestinal tumors. This effect is in relation with the cyclooxygenase 2 inhibition. Other independent pathways intervene : NSAID interfere with  $\beta$  — catenin, decreasing its action on cellular division. The indication of NSAID and more specifically of COX 2 inhibitors in the prophylaxis of colo rectal cancer are yet questionned. The results of trials in progress are expected.*

KEY-WORDS (Index Medicus) : COLONIC NEOPLASMS. ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI. CARCINOGENESIS. PRIMARY PREVENTION.

## INTRODUCTION

Les cancers digestifs sont parmi les tumeurs malignes les plus fréquentes. Dans une enquête épidémiologique menée en France de 1983 à 1987 le cancer colorectal était le cancer le plus fréquent pour l'ensemble de la population [1]. Il représentait 47,2 % des cancers digestifs chez l'homme et 61 % chez la femme. Les taux standardisés pour 100 000 habitants chez l'homme et la femme étaient de 37,3 et 23 % et les taux cumulés jusqu'à 74 ans de 4,5 et 2,7 pour 100 habitants. Il s'agit d'un vaste problème de santé qu'il faut s'efforcer d'aborder sous l'angle des traitements curatifs mais aussi en tirant le meilleur parti des moyens préventifs et prédictifs.

La cancérogenèse intestinale est le résultat de l'action sur l'ADN et d'autres constituants de l'entérocyte de facteurs environnementaux, principalement alimentaires. Les caractéristiques constitutionnelles des entérocytes peuvent comporter des particularités qui favorisent la cancérogenèse. Ainsi se trouvent désignées les principales voies d'actions. En modifiant la nature de l'alimentation, la flore bactérienne, les sécrétions intestinales, on peut agir sur les facteurs environnementaux et proposer des mesures de prévention. Pour un même milieu ambiant tous les individus n'ont pas le même risque vis-à-vis des cancers intestinaux. Établir le niveau de prédisposition pour mettre en œuvre la surveillance et le traitement adaptés relève d'une démarche prédictive.

Les connaissances acquises depuis ces 20 dernières années font de la cancérogenèse intestinale une des mieux connues chez l'homme. On est maintenant en mesure de les mettre à profit pour identifier les facteurs d'environnement influençant le développement des tumeurs colorectales et pour réunir les critères voire les tests spécifiques permettant de reconnaître une prédisposition constitutionnelle à la maladie [2].

Dans un rappel sur les principaux mécanismes de la cancérogenèse intestinale nous nous limiterons aux données essentielles qui éclairent les deux aspects de la prévention que nous développerons ensuite : les très hauts risques familiaux et les perspectives de prévention par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. On trouvera dans la

mise au point de Roger Monier [3] une revue synthétique des mécanismes de la cancérogenèse intestinale.

## **LA CANCÉROGENÈSE INTESTINALE, QUELQUES DONNÉES RÉCENTES**

La cancérogenèse intestinale résulte d'étapes successives entraînant la transformation de l'épithélium normal en tumeur invasive, le délai entre la première modification de la cellule épithéliale et la transformation cancéreuse peut être mis à profit dans un objectif de prévention. Elle réalise un des exemples les plus démonstratifs de l'évolution clonale des tumeurs. A chaque étape est associé un événement génétique ou épigénétique.

Le nombre élevé d'événements nécessaires pour entraîner la transformation maligne de l'entérocyte laisse prévoir que les seules mutations spontanées ne sont pas suffisantes, la survenue d'un événement entraînant l'instabilité intrinsèque du génome est nécessaire. Les adénocarcinomes rectocoliques résultent de deux types d'instabilité génomique : l'instabilité génique ou nucléotidique, et l'instabilité chromosomique ou instabilité du caryotype [3] (Fig. 1).

### **L'instabilité chromosomique ou instabilité du caryotype (phénotype CIN)**

L'instabilité chromosomique se traduit par la polyploïdie des cellules tumorales. Le développement de la tumeur résulte d'une suite de remaniements entraînant un caryotype de plus en plus complexe avec endomitose [4]. Les remaniements chromosomiques se produisent dans un ordre privilégié, chaque altération chromosomique intervenant à une étape de la tumorigenèse, une liaison est observée entre les anomalies génétiques et la transformation cancéreuse de la muqueuse intestinale. La délétion ou mutation du gène de la Polypose Adénomateuse Familiale (APC : *Adenomatous Polyposis Coli*) initie le processus en déclenchant le développement de l'adénome. Sa croissance est favorisée par l'inactivation des gènes portés par le chromosome 18 [5]. Les mutations de Ki-ras, et la transformation carcinomateuse interviennent ensuite sous l'effet de l'altération de l'expression de la protéine p53 (Fig. 2).

Environ 85 % des cancers du côlon relèvent de cette voie de développement. Ils sont le plus souvent localisés sur le côlon gauche.

### **L'instabilité génique ou nucléotidique (Phénotype MIN)**

La voie de l'instabilité génique est la conséquence d'une perte de l'activité d'un des gènes impliqués dans le mécanisme de réparation des mésappariements, de l'ADN : gènes MMR (mismatch repair) [3]. La défaillance de l'un d'entre eux entraîne la multiplication d'erreurs dans la longueur des séquences répétées, les microsatellites



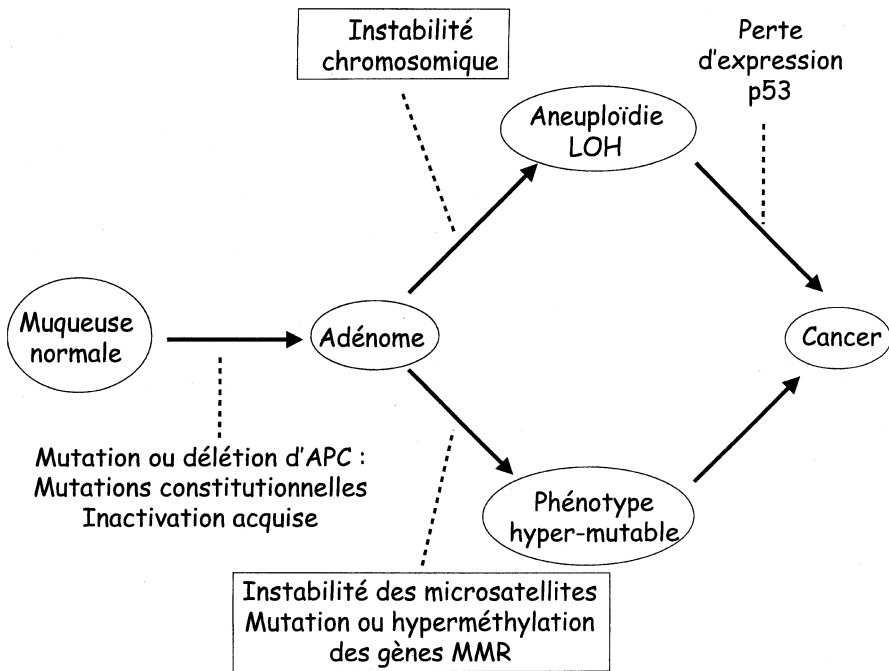


FIG. 1. — Les deux voies de la cancérogenèse intestinale. Elles font suite à l'initiation commune par défaut d'expression du gène APC.

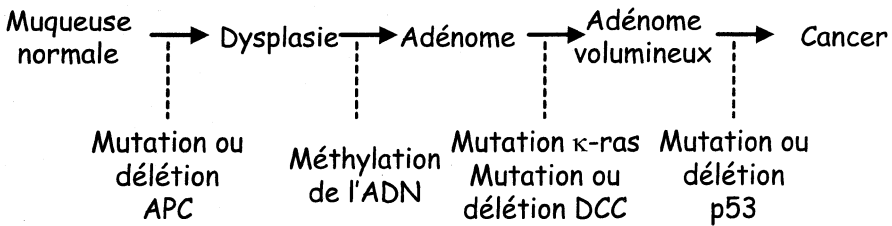


FIG. 2. — Représentation schématique des événements intervenant dans les étapes de la cancérogenèse intestinale par instabilité chromosomique.

[6]. Ainsi au niveau de ces zones sensibles du génome se révèle l'instabilité caractéristique du phénotype MIN. Quatre gènes contrôlant le système de réparation ont été identifiés MLH1 (chromosome 3p), MSH2 (chromosome 2p), MSH6 (chromosome 2p), MSH3.

Environ 15 % des cancers colorectaux ont un phénotype MIN. Il caractérise tous les cancers familiaux sans polypose, mais il s'agit beaucoup plus souvent de forme sporadique.

### **Le rôle du gène APC dans la cancérogenèse intestinale (voie wnt) <sup>1</sup>**

La protéine APC intervient dans la régulation de la prolifération des entérocytes par ses interactions avec d'autres protéines, notamment la  $\beta$  caténine et l'axine [3]. La  $\beta$  caténine intracytoplasmique participe à un complexe qui comporte, entre autres, la protéine APC et l'axine qui la rend phosphorylable par la glycogénase synthase 3  $\beta$  [GSK3  $\beta$ ]. Elle est dégradée dans le cytoplasme [7, 8]. Une dérégulation de la phosphorylation de la  $\beta$  caténine entraîne son accumulation intracytoplasmique puis son passage dans le noyau : la  $\beta$  caténine intranucléaire liée au facteur de transcription cellulaire [TCF4] stimule puissamment la division cellulaire en faisant intervenir les gènes *c myc*, *cycline D1*, *PPAR $\delta$*  <sup>2</sup> [9].

L'inactivation du gène suppresseur de tumeur APC, plus rarement celui de l'axine, ou l'inactivation de l'oncogène  $\beta$  caténine (Fig. 3) intervient au stade initial du développement tumoral. Une image de ce rôle d'initiation est fournie par le qualificatif de « gardien » (gate-keeper) proposé pour illustrer la fonction du gène APC. Cette voie d'entrée dans la cancérogenèse (voie Wnt) intervient de façon plus fréquente dans le développement des tumeurs à phénotype CIN que dans les tumeurs à phénotype MIN. Elle est toujours impliquée dans la PAF et dans 80 % des formes sporadiques [10, 11].

### **La voie de signalisation antiproliférative TGF $\beta$**

La voie de signalisation impliquant le facteur de croissance TGF  $\beta$ 1, son récepteur membranaire TGF  $\beta$ -R et les protéines cytoplasmiques de la famille SMAD intervient dans la différenciation des entérocytes au cours de leur migration des cryptes vers le sommet des villosités. Elle contribue au contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, sa défaillance est un facteur décisif de la progression tumorale. Dans les tumeurs de phénotype MIN la perte d'activité de la sous-unité RII est responsable de la défaillance de cette voie [12]. Dans les cancers de phénotype CIN, ce sont les altérations des gènes codant pour les protéines de la famille SMAD qui sont le plus souvent responsables de la perte de la signalisation TGF  $\beta$ .

L'identification de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs et les connaissances sur leur fonction permettent de comprendre les étapes successives de la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale. On entrevoit dans l'identification des événements génétiques conduisant par étape au cancer invasif la possibilité d'agir pour reconnaître ou interrompre le processus dans les premiers stades de son développement.

---

1. Voie Wnt = abréviation de wingless par allusion au mécanisme génétique observé sur la drosophile.

2. PPAR $\delta$  : peroxisome proliferative activated receptor.

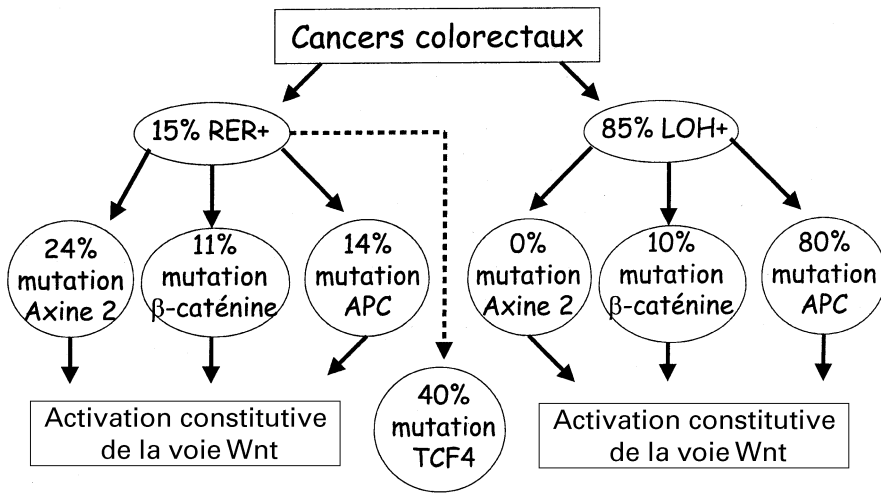


FIG. 3. — Les différents mécanismes d'initiation de la cancérogenèse intestinale impliquant APC (voie Wnt).

RER + = MSI : instabilité des microsatellites (phénotype MIN)

LOH + = perte d'hétérozygotie : instabilité chromosomique (phénotype CIN)

[10, 11, 12].

## LES PRÉDISPOSITIONS FAMILIALES À TRÈS HAUT RISQUE

Comme l'a souligné la conférence française de consensus « Prévention, Dépistage et Prise en Charge des Cancers du Côlon » (janvier 1998) deux syndromes familiaux sont responsables du très haut risque de cancer de l'intestin : la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et le syndrome du cancer du côlon familial sans polypose, syndrome de Lynch, ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer).

### La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF)

La PAF est caractérisée par le développement de plus de 100 et souvent de milliers d'adénomes sur le côlon et le rectum. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante monogénique secondaire à une mutation ou une délétion du gène APC localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q21). Chez les sujets présentant de façon constitutionnelle une défaillance d'un des allèles se produit une facilitation de la prolifération cellulaire, il suffit qu'une cellule acquière une seconde mutation APC pour que le processus s'engage.

## **Le gène APC**

La découverte du gène de la PAF a rendu possible le diagnostic génétique direct de la maladie. Elle a ensuite ouvert la voie au développement des connaissances sur la cancérogenèse intestinale.

Dans 7 cas sur 10 la mutation est située dans l'exon 15 du gène. La mutation entraîne le plus souvent la synthèse d'une protéine APC tronquée. La mise en évidence de la protéine tronquée permet de démontrer l'existence et le siège de la mutation pathogène [13]. Le siège de la mutation sur le gène APC influence le phénotype de la maladie (Fig. 4). Les formes profuses de la PAF, caractérisées par une densité de plus de 10 adénomes par cm<sup>2</sup>, sont la conséquence de mutations localisées entre les codons 1 250 et 1 330. Cette relation est observée chez tous les membres atteints d'une même famille [14]. Le codon 1 309 est fréquemment concerné dans les formes graves de la PAF [15]. Depuis quelques années les formes atténuées de la maladie ont été individualisées, elles sont caractérisées par un petit nombre d'adénomes, un âge plus avancé au moment de leur développement et l'absence d'anomalie extra-digestive. Les PAF atténuées sont la conséquence de mutations localisées à l'extrémité 5' du gène entre l'exon 3 et le codon 157 de l'exon 4 [16, 17]. Les mutations localisées entre les codons 1 444 et 1 578 sont responsables de formes associées à des signes extra-intestinaux : kystes dermoïdes, ostéomes, tumeurs desmoïdes, polypes gastriques et duodénaux, ensemble désigné sous l'éponyme de syndrome de Gardner [18].

Une mutation qui affecte un codon postérieur au codon 1 444 est spécifiquement responsable des tumeurs desmoïdes développées précocement en dehors de toute intervention chirurgicale [19]. Certaines formes de PAF sont associées à une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine, lésion caractéristique qui a été proposée comme signe complémentaire de diagnostic clinique, les mutations correspondantes sont localisées entre les codons 78 et 413 [20].

## **Les apports de la génétique à la prise en charge médicale**

On doit maintenant tirer partie de l'identification du gène APC, et de la mise en évidence des mutations en tenant compte de la relation entre leur localisation et les signes cliniques de la maladie. L'identification de la mutation chez un sujet atteint permet de limiter la surveillance endoscopique aux sujets qui en sont porteurs dans sa famille. La conférence française de consensus (janvier 1998) recommande la recherche d'une mutation chez le sujet index et chez les apparentés. Cette démarche spécifique doit être confiée à une consultation de génétique oncologique. Alors qu'une endoscopie recto-colique annuelle doit être proposée à partir de la puberté aux sujets porteurs de la mutation, les autres membres de la famille peuvent être rassurés et traités comme la population générale.

Le site de la mutation peut contribuer au choix thérapeutique. Le principal objectif du traitement est l'exérèse de l'organe cible. Le choix entre la résection rectocolique

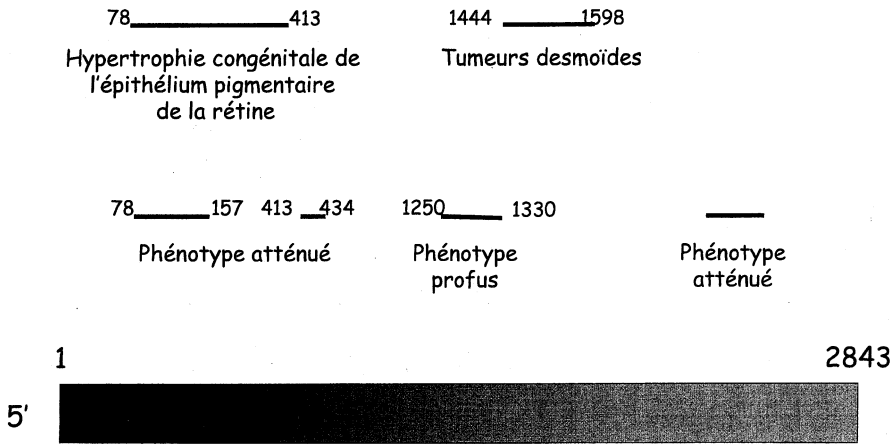


FIG. 4. — Gène APC. Relations entre l'expression clinique de la Polypose Adénomateuse Familiale et le site de la mutation responsable sur le gène.

avec anastomose iléo-anale dont on attend une sécurité carcinologique optimale au prix de séquelles fonctionnelles plus fréquentes et la colectomie avec conservation du rectum et anastomose iléo-rectale reste une décision délicate. Une étude très documentée de l'équipe de R. Parc, sur le suivi de 171 patients opérés pour une PAF entre 1983 et 1993, a conclu que la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale sur réservoir était l'intervention de choix. Elle apporte une sécurité carcinologique optimale sans entraîner de graves conséquences sur la continence anale et la qualité de vie en général [21]. Les précisions apportées par la génétique nuanceront peut être cette recommandation. Le suivi d'une importante cohorte de sujets traités par colectomie montre qu'une intervention conservant le rectum ne fait pas courir de risque excessif lorsqu'il s'agit de formes secondaires à des mutations sur les codons 0 – 200 ou supérieurs à 1 500, alors que dans les cas où la mutation siège sur les codons 1 250 à 1 500, la fréquence élevée des cancers sur le rectum laissé en place oblige à préconiser d'emblée la coloproctectomie [22, 23]

Comme on le verra plus loin, l'action d'agents antitumoraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) surtout, est en cours d'évaluation. Le diagnostic génétique, quand il localise la mutation au voisinage de l'extrémité 5' du gène, apporte un argument précis et convaincant en faveur des formes atténuées de la maladie. Ces formes sont les premières candidates à bénéficier d'une protection par les AINS et notamment par les inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase 2 (COX 2).

## **Les cancers du côlon familiaux sans polypose Syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer)**

Il s'agit d'un syndrome héréditaire à transmission dominante caractérisé par un risque très élevé de tumeurs malignes du côlon et du rectum mais aussi de l'endomètre de l'appareil urinaire, des ovaires, et du système nerveux central [24].

### **Les critères généalogiques**

En l'absence d'un phénotype caractéristique, le diagnostic ne peut être envisagé que sur des arguments généalogiques. C'est sur leur base qu'ont été engagées les études génétiques. De façon à optimiser les chances d'aboutir, les exigences ont été initialement très contraignantes. Le groupe expert international (ICG HNPCC) proposa de restreindre la dénomination HNPCC aux sujets réunissant les critères suivants :

- trois membres de la famille atteints de cancers colorectaux, l'un d'entre eux étant parent au premier degré des deux autres ;
- deux générations successives concernées ;
- l'un des sujets atteints avant l'âge de 50 ans [25].

Rapidement il est apparu nécessaire d'élargir les critères cliniques en tenant compte des autres localisations tumorales fréquemment observées. De nouveaux critères ont été proposés [26] (Tableau 1).

Dans une préoccupation prédictive et préventive, il est souhaitable de retenir quelques arguments généraux. Le diagnostic de syndrome HNPCC doit être envisagé chez les sujets atteints de cancer ou d'adénomes du côlon avant l'âge de 50 ans, quand plusieurs membres de la famille appartenant à différentes générations sont atteints, quand, chez un individu ou dans une famille, les tumeurs intestinales sont associées à des tumeurs d'autres localisations, quand surviennent chez un même individu plusieurs cancers successifs. Si l'une de ces particularités est mise en évidence et que le cancer du côlon a été reconnu avant l'âge de 60 ans, le diagnostic de syndrome HNPCC doit être pris en considération.

### **Épidémiologie, caractéristiques phénotypiques**

La variabilité des définitions cliniques du syndrome HNPCC explique les imprécisions concernant la fréquence des cancers recto-coliques HNPCC. Une étude prospective conclut à une incidence de 2 % de l'ensemble des cancers colorectaux [27]. Le syndrome HNPCC est plus fréquent que la PAF.

Les cancers colorectaux HNPCC comportent certaines particularités. La séquence adénome-cancer se produit dans des délais plus courts que les formes sporadiques. Au stade initial de leur développement, il s'agit fréquemment d'adénomes plans difficiles à visualiser en endoscopie [28].

TABLEAU 1 — Critères cliniques en faveur du Syndrome de Lynch, HNPCC.

Désignations successives	Critères
Premiers critères d'Amsterdam	<p>Au moins trois membres d'une famille atteints de cancer colorectal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— l'un est parent au premier degré des deux autres,</li> <li>— au moins 2 générations successives sont concernées,</li> <li>— au moins 1 cancer colorectal a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.</li> </ul> <p>Il ne s'agit pas d'une polypose adénomateuse familiale.</p>
Seconds critères d'Amsterdam	<p>Au moins trois membres d'une famille sont atteints de cancers appartenant aux localisations associées à HNPCC (cancers colorectal, de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère, du rein)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— l'un est parent au premier degré des deux autres,</li> <li>— au moins deux générations successives sont concernées,</li> <li>— au moins un cancer colorectal a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans,</li> </ul> <p>Il ne s'agit pas d'une polypose adénomateuse familiale.</p>
Critères de Bethesda	<p>Sujets remplissant les critères d'Amsterdam.</p> <p>Sujets avec deux cancers, synchrones ou métachrones, appartenant aux localisations associées à HNPCC.</p> <p>Sujets avec un cancer colorectal et un parent au premier degré ayant eu un cancer associé à HNPCC ou un adénome. Une des localisations cancéreuses étant diagnostiquée avant l'âge de 45 ans.</p> <p>Sujets avec un cancer colorectal ou de l'endomètre diagnostiqués avant l'âge de 45 ans.</p> <p>Sujets avec un cancer du côlon droit d'histologie indifférenciée avant l'âge de 45 ans.</p> <p>Sujets avec un cancer colorectal comportant des cellules en bague à chaton diagnostiqué avant 45 ans.</p> <p>Sujets avec des adénomes colorectaux diagnostiqués avant l'âge de 40 ans.</p>

Les cancers sont plus souvent localisés sur le côlon proximal, il s'agit de formes mucineuses constituées de cellules en bague à chaton. La tumeur induit une forte réaction immunitaire avec réaction lymphocytaire péritumorale intense [29]. Les cellules tumorales sont diploïdes. Dans certains cas le syndrome HNPCC s'accompagne de tumeurs sébacées, c'est le syndrome de Muir-Torre [30].

### L'instabilité des microsatellites

Le syndrome HNPCC est en relation avec des mutations constitutionnelles localisées sur un ou plusieurs des gènes qui interviennent dans la réparation de l'ADN.

L'instabilité des microsatellites (MSI) est une caractéristique phénotypique de ces tumeurs. La comparaison chez un individu de l'ADN normal à celui de la tumeur permet d'objectiver le caractère MSI, c'est le principe du test RER (replication error). Ce test biologique est disponible dans des laboratoires spécialisés.

Le test RER est un moyen complémentaire de rapporter une tumeur à une origine génétique. Cependant sa place dans la démarche diagnostique des tumeurs intestinales familiales est encore imprécise et diversement reconnue [31]. En effet, 15 % seulement des tumeurs MSI sont d'origine génétique par mutations constitutionnelles des gènes de réparation, la majorité des tumeurs MSI sont sporadiques par hyperméthylation acquise des mêmes gènes. Même si la valeur d'orientation du test RER doit être considérée avec prudence, sa contribution à l'identification d'une origine génétique semble acquise. Dans un groupe de sujets considérés comme possibles HNPCC sur des critères cliniques larges, le tissu tumoral s'est avéré MSI dans 88 % des cas alors que dans un groupe de sujets jeunes mais n'ayant pas de critères généalogiques les tumeurs étaient MSS dans tous les cas [32]. Dans l'étude de 109 familles à haut risque pour le cancer colorectal, la valeur prédictive de la caractéristique MSI était de 66 % [33].

La cancérogenèse par instabilité nucléotidique est assortie de particularités évolutives. Plusieurs études ont montré que les cancers colorectaux du syndrome HNPCC avaient un meilleur pronostic que les cancers sporadiques. En comparant le suivi de sujets atteints de cancer selon qu'ils sont HNPCC ou sporadiques et après avoir vérifié que dans les deux groupes les extensions locales et ganglionnaires étaient comparables, les métastases viscérales étaient moins fréquentes et le pronostic meilleur dans le groupe HNPCC [34]. Chez les sujets atteints de cancers colorectaux avant l'âge de 50 ans, le statut MSI s'avère un facteur pronostique indépendant [35]. L'avantage pronostique apporté par le statut MSI est clairement illustré dans un travail groupant des sujets atteints de cancers avec extension ganglionnaire et traités par exérèse chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante : le taux de survie à 3 ans était de 90 % dans les formes MSI contre 43 % dans les formes MSS [36].

### **Les gènes de réparation de l'ADN et le syndrome HNPCC**

Des mutations germinales des gènes responsables de la réparation des erreurs de replication de l'ADN sont responsables du syndrome HNPCC. Parmi les gènes qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN, MLH1 et MSH2 sont les plus souvent inactivés [37, 38]. Le rôle des gènes MSH6 [39] et PMS2 a été démontré dans quelques familles. Dans 20 à 70 % des familles HNPCC aucune mutation n'est observée sur les quatre gènes déjà cités, d'autres gènes restent à identifier. Le rôle de variants du gène exonucléase 1 [EXO 1] vient d'être signalé [40]. La prédisposition s'explique par l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un des allèles, un second événement acquis intervient sur l'allèle sauvage au niveau de l'organe cible déclenchant le défaut de réparation de l'ADN [41].



Le site et la nature de la mutation influencent la présentation clinique du syndrome HNPCC. En cas de mutations MSH2, les cancers urothéliaux, gastriques et ovariens sont plus fréquents. Lorsque MSH6 est impliqué, on constate davantage de cancers de l'endomètre et de l'ovaire que de cancers colorectaux. D'ailleurs la nature même de la mutation, stop ou faux-sens, par ses conséquences sur la protéine, absente ou tronquée, influence l'expression clinique du syndrome [42].

La suspicion de syndrome HNPCC conduit à engager la recherche de mutations constitutionnelles. En pratique, pour des raisons de fréquence, la recherche d'une mutation pathogène ne concernera que les gènes MSH2 et MLH1. Son identification dans une famille permet de prévoir avec une fiabilité de 100 % les sujets atteints. Elle permet de limiter la surveillance aux porteurs. Les sujets porteurs ou suspects de l'être, doivent être soumis à une coloscopie totale tous les 1 à 2 ans, en débutant la surveillance à l'âge de 25 ans, ou 5 ans avant l'âge où le diagnostic le plus précoce a été fait dans la famille. Le bien-fondé d'un tel programme semble acquis. Une surveillance programmée avec exérèse endoscopique des adénomes diminue de plus de 50 % le risque et de 65 % la surmortalité par cancer [43].

La recherche systématique des autres localisations tumorales du HNPCC ne fait pas l'objet de programme de surveillance consensuellement établi. Chez la femme, le cancer de l'endomètre, du fait de sa fréquence cinq fois supérieure à la moyenne générale et de la précocité de sa survenue, oblige à prévoir une surveillance systématique dès l'âge de 30-35 ans renouvelée ensuite tous les 2 ou 3 ans [44]. Les risques cumulés de cancers gastriques, cutanés, et urothéliaux justifieraient aussi une surveillance systématique dans les familles où de telles localisations ont été diagnostiquées.

Les modalités du traitement chirurgical des cancers colorectaux doivent tenir compte du contexte HNPCC établi par l'identification de la mutation, ou fortement suspecté du fait d'un contexte généalogique. L'âge jeune du sujet, le risque de développement ultérieur d'autres localisations, les incertitudes sur l'efficacité de la chimioprévention conduisent à proposer la colectomie totale [45, 46].

On est désormais en mesure d'identifier dans les familles concernées les sujets qui développeront des tumeurs dans le contexte d'une PAF ou d'un syndrome HNPCC. On peut prévoir qu'au-delà de ces états à très haut risque, l'oncogénétique contribuera à identifier une population à haut risque où la participation génétique est présente bien que moins évidente. Cette approche prédictive en cancérologie justifie des précautions d'ordre social et éthique. Les décrets d'application des lois de bioéthique de 1994 les ont récemment formulées. Le « diagnostic anticipé » implique le consentement libre et éclairé par une information faisant état de la portée du résultat attendu. Les analyses biologiques doivent être réalisées par un biologiste qualifié exerçant son activité dans une structure autorisée à pratiquer de telles investigations. Le résultat doit être adressé en priorité au médecin prescripteur qui se chargera d'informer la personne concernée. Ainsi apparaît dans ces textes législatifs la nécessité de concevoir une organisation nouvelle de prise en charge impliquant les

interventions complémentaires d'un gastroentérologue compétent en génétique et celle d'un laboratoire de génétique moléculaire.

## **ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) SUR LA CANCÉROGÈNE INTIGINALE : VERS UNE INDICATION DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS COLORECTAUX**

L'implication des AINS dans la cancérogenèse intestinale a été suggérée dès 1975 lorsqu'il a été constaté une forte concentration de prostaglandines dans les tumeurs intestinales humaines [47, 48]. Ces premières constatations ont suscité le début des recherches sur l'action des AINS dans la cancérogenèse intestinale en raison de leurs propriétés anti-prostaglandines. Expérimentalement il a été observé sur des tumeurs humaines implantées chez l'animal [49] et sur des tumeurs chimio-induites du rat et de la souris une diminution du volume et du nombre des tumeurs, sous l'effet du Piroxicam, de l'Indométhacine, du Sulindac et de l'aspirine [50]. L'action suppressive sur les tumeurs expérimentales s'exerce au moment de l'initiation du développement tumoral.

Sur la base de ces résultats expérimentaux, des travaux cliniques ont été engagés. En 1983, Waddelle et Loughry ont signalé sous l'effet d'un traitement par le Sulindac (Arthrocline R) la régression d'adénomes chez des sujets atteints de PAF [51]. Trois patients après une colectomie subtotala et un patient atteint de syndrome de Gardner avant l'intervention ont été traités pendant un an par le Sulindac : leurs adénomes ont presque totalement disparu. Ces résultats ont été confirmés par les mêmes auteurs dans un travail suivi pendant 5 ans chez 11 patients atteints de PAF [52]. L'effet du traitement varie d'un cas à l'autre et s'avère toujours suspensif. Les études contrôlées ont permis de démontrer l'action antitumorale du Sulindac dans la PAF, qu'il s'agisse d'étude en *cross over* sur des sujets déjà traités par colectomie subtotala [53] ou d'étude menée sur des sujets n'ayant pas fait l'objet de résection [54].

### **Résultats des principales études sur l'action des AINS dans le développement des tumeurs intestinales**

Les premiers résultats obtenus dans une pathologie particulière et rare faisaient envisager la généralisation de l'action antitumorale des AINS aux tumeurs intestinales : les effets du plus courant d'entre eux, l'aspirine, ont été le plus souvent évalués.

#### ***Les études cas/témoins***

Sur sept études cas/témoins réunissant 16 000 sujets utilisant de façon régulière et prolongée de l'aspirine, six ont conclu à une diminution du risque de cancer du côlon chez les consommateurs chroniques. Cet effet protecteur concernait aussi le déve-

loppement des adénomes. Pour les cancers, comme pour les adénomes, la diminution du risque se situait entre 0,7 et 0,3 [55].

### ***Les études de cohortes***

Les premières études de cohortes entreprises ont concerné des sujets traités de façon prolongée par les AINS en raison d'une affection rhumatologique. Ainsi a été suggérée une réduction du risque de tumeur intestinale de 40 % chez les sujets traités. Sur six études réalisées dans une population générale, cinq suggèrent un rôle protecteur significatif de l'aspirine, encore faut-il qu'une consommation régulière ait été constatée sur une période d'au moins 20 ans. Cet effet antitumoral concernerait les cancers et les adénomes [56]. Dans les études qui ont pu le détailler une relation est apparue entre l'effet antitumoral, les doses et la durée du traitement. Une durée de traitement de l'ordre de 10 à 15 ans est nécessaire pour qu'un effet antitumoral soit constaté. L'acétaminophène, un analgésique qui n'intervient pas sur l'expression de la cyclooxygénase, n'a pas d'effet protecteur vis-à-vis des tumeurs intestinales. Dans une étude, l'effet protecteur s'étend aux tumeurs de l'œsophage et de l'estomac. Les résultats concernant l'action des AINS sur l'incidence des adénomes colorectaux ont été regroupés. On constate ainsi un risque relatif de 0,6 dans le groupe qui en fait un usage courant et prolongé [57].

### ***Les essais d'intervention***

Les essais d'intervention concernant la prévention des tumeurs intestinales sporadiques sont jusqu'à présent négatifs. Même si les premières études sont critiquables par la sélection des sujets inclus, la durée insuffisante de la période d'étude et les faibles doses d'aspirine, leurs résultats incitent à la prudence et ne permettent pas de recommander dès maintenant, dans cette indication, un usage préventif dans la population générale.

### ***Les mécanismes d'action***

Un contrôle de l'apoptose est un facteur important dans la progression tumorale, c'est aussi ce que l'on constate sur la muqueuse rectale des sujets atteints de PAF. De nombreux AINS, le sulfide de Sulindac, l'aspirine, le piroxicam, inhibent la prolifération cellulaire des entérocytes en culture, induisent l'apoptose et auraient ainsi des propriétés antitumorales.

Chez la souris nude un inhibiteur de la cyclooxygénase (COX) supprime la croissance de tumeurs par greffe de cellules HCA-7, qui surexpriment fortement l'Isoforme COX 2, alors qu'il est sans action sur la croissance de tumeurs par greffe de cellules HT116 qui n'expriment pas COX 2. Ainsi est soulignée la relation entre l'expression de COX 2 et la croissance tumorale et le fait que l'expression de COX 2 inhibe le développement tumoral [58]. On considère que l'action des AINS sur les tumeurs intestinales dépendrait du rôle de COX 2 sur l'élaboration des prostaglandines et de propriétés indépendantes des cyclooxygénases.

### ***Les mécanismes dépendants de la cyclooxygénase (COX)***

C'est vers le système COX que l'on a cherché d'abord une explication à l'action antitumorale des AINS. La COX, qui contrôle l'élaboration des prostaglandines et du thromboxane à partir de l'acide arachidonique possède deux isoformes, COX 1, enzyme constitutive qui assure la trophicité des muqueuses gastriques et intestinales, COX 2, induite par les agents mutagènes et les facteurs de croissance. Cette isoforme induite est responsable de l'action inflammatoire, elle intervient aussi dans le développement tumoral. De la caractérisation des prostaglandines (PG) puis de la COX dans le tissu tumoral ont été déduits les premiers arguments en faveur du rôle de COX dans le contrôle du développement tumoral. La PGE 2 et la 6 Keto PGF1 ont des taux élevés dans les cancers colorectaux. Le taux de COX 2 est augmenté dans 90 % des cancers et dans 40 % des adénomes [59-62] alors que COX 1 n'est pas présente. Chez la souris Min, modèle animal de la PAF, les tumeurs intestinales expriment COX 2 alors que la muqueuse normale en est dépourvue. Le Sulindac ou le Peroxicam entraînent une diminution du nombre de tumeurs associée à une baisse de l'expression de COX 2 [63]. Suggéré par ces études, le rôle de COX 2 dans le développement des tumeurs intestinales a été très élégamment démontré. Chez la souris Min, le développement de la polypose est supprimé lorsque ces animaux sont croisés avec des souris dont le gène COX 2 est invalidé [64]. C'est probablement la prééminence du mécanisme de COX 2 dans le cadre des polyposes qui explique le résultat spectaculaire de ce travail expérimental. Il n'en est pas ainsi de toutes les tumeurs intestinales : on remarque que l'expression de COX 2 n'est constatée que dans 35 % des adénomes sporadiques alors qu'elle est toujours présente dans les adénomes de la PAF. COX 2 intervient dans la résistance des cellules tumorales à l'apoptose. La PGE2 produite par COX 2 augmente l'expression de la protéine antiapoptotique Bcl2, à l'opposé les inhibiteurs de COX 2 induisent l'apoptose. L'inactivation du facteur de transcription NF-KB impliqué dans la résistance à l'apoptose pourrait contribuer à renforcer l'action apoptotique des AINS [65].

La voie d'initiation à la cancérogenèse intestinale faisant intervenir le système  $\beta$  caténine/APC (voie Wnt) décrite dans la première partie de ce travail apporte aussi une explication à l'action antitumorale des AINS [66].

L'angiogenèse indispensable à la croissance tumorale est favorisée par les prostaglandines et, à l'inverse, freinée par les inhibiteurs de COX 2 [67].

### ***Les mécanismes indépendants de COX***

Sur des lignées cellulaires issues de tumeurs intestinales qui n'expriment pas COX 2, il a été observé que le ralentissement de la prolifération cellulaire par les AINS subsistait. D'un autre côté, le sulfone de sulindac qui n'a pas de propriété inhibitrice de COX 2 s'est avéré doué de propriété inhibitrice sur la prolifération de cellules en culture. Ainsi il apparaît que l'aspirine et les autres AINS peuvent agir sur le développement tumoral par un mécanisme indépendant de COX. L'inhibition de

l'activation du facteur nucléaire Kappa B (NF-KB) semble impliquée [68]. Enfin, sur les cellules de cancer du côlon en culture sous l'action de l'aspirine et du Sulindac une diminution de l'instabilité génétique a été observée [69].

On ignore la part des mécanismes dépendants et indépendants de COX dans l'effet antitumoral des AINS, mais dans les deux cas, on conçoit que leurs activités puissent s'additionner et intervenir dès l'initiation du processus tumoral.

### **Les perspectives**

La régression tumorale sous traitement chronique par les AINS faisait envisager une large extension de leurs indications dans la prévention des tumeurs intestinales. Le caractère suspensif de l'action antitumorale, les résultats incomplets dans la PAF, l'observation de carcinomes développés en cours de traitements et la critique des méthodologies des études dont les résultats sont disponibles interrogent sur le bénéfice qu'on peut en attendre. On ne pourra envisager l'indication des AINS dans la prévention primaire des cancers de l'intestin qu'après avoir surmonté deux préalables :

- confirmer l'action antitumorale par des essais d'intervention ;
- s'assurer que les effets indésirables d'un traitement prolongé aux doses efficaces ne compromettent pas le bénéfice espéré.

Les résultats de plusieurs études d'intervention sont attendus. L'essai coordonné par J. Baron aux États-Unis, débuté il y a 4 ans, devrait s'achever dans moins d'un an. Il évalue le bénéfice apporté par une dose quotidienne de 300 mg d'aspirine. En France, un essai a été mis en œuvre par notre groupe. Il s'efforce de démontrer le rôle de l'aspirine dans la prévention des récurrences des adénomes en évaluant le taux de récurrences à 4 ans. Les doses de 160 et 300 mg par jour sont évaluées sur une période de 4 ans. On en attend la confirmation d'une diminution utile des récurrences par l'aspirine, sachant que, dans les études antérieures, un délai d'une quinzaine d'années a été nécessaire pour que le bénéfice apparaisse et que la diminution du nombre d'adénomes n'implique par forcément un bénéfice quant au risque de cancer.

Si les espoirs de disposer d'un moyen efficace et économiquement acceptable de diminuer le risque de cancers de l'intestin peuvent être envisagés, il serait prématuré d'engager de larges recommandations dans cette indication. Une des principales objections est la gastrotoxicité de ces produits. Il est établi que 15 à 40 % des sujets soumis à un traitement chronique par l'aspirine développent des ulcérations gastro-intestinales, elles donnent lieu dans un cas sur 10 à 20 à une complication [70].

### ***L'action antitumorale des inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase***

Les AINS disponibles jusqu'à présent inhibent les 2 coenzymes COX 1 et COX 2 expliquant que les propriétés anti-inflammatoires et antitumorales utilisées en thérapeutique soient assorties d'effets indésirables gastro-intestinaux. La mise à

disposition de produits inhibiteurs spécifiques de COX 2 doit permettre de diminuer voire de supprimer les effets indésirables sur la muqueuse gastrique. Il a été montré que ces nouvelles molécules étaient dépourvues de gastrototoxicité tout en conservant leur propriété anti-inflammatoire [71]. Ainsi, au-delà des AINS, des résultats étaient attendus sur l'effet antitumoral des inhibiteurs spécifiques de COX 2. Dans une étude faite sur 75 sujets atteints de PAF sur une période de 6 mois, le célécoxib à 800 mg par jour a entraîné une diminution de 30 % du volume tumoral. Le groupe traité n'a pas présenté davantage d'effets indésirables que le groupe témoin [72]. Pour certains les résultats de ce travail sont suffisamment convaincants pour que soit retenue dans la PAF cette indication.

Si l'on peut considérer dès maintenant que les inhibiteurs spécifiques de COX 2 sont doués d'une action antitumorale analogue à celle des AINS sans comporter d'effets indésirables gastro-intestinaux, la recommandation d'étendre l'usage de ces nouvelles molécules à l'ensemble des groupes à risque, voire à la population générale, ne pourra pas être faite avant que des essais de longue durée aient été réalisés. On gardera à l'esprit la réserve sur le caractère imprécis de la liaison entre la diminution du volume de l'adénome et son potentiel de transformation carcinomateuse.

On peut envisager que l'action préventive des AINS et plus spécifiquement des inhibiteurs de COX 2 soit renforcée par l'action additionnelle d'autres agents pharmacologiques. Dans cette perspective l'association à des modulateurs de la composition des sels biliaires ou à des agents agissant sur la prolifération cellulaire en modifiant le métabolisme des polyamines a été proposée. Des résultats expérimentaux et des essais chez l'homme sont en cours.

## **CONCLUSION**

La somme des connaissances acquises récemment sur la cancérogenèse intestinale permet la description d'une organisation pathogénique cohérente. Il apparaît que si le phénotype tumoral est commun, deux processus distincts peuvent y conduire. Cette distinction n'a pas seulement un intérêt d'ordre biologique, elle présente des conséquences pratiques d'ordre pronostique et bientôt thérapeutique. La connaissance des mécanismes initiateurs du processus tumoral et le développement par étapes successives vers la tumeur maligne incitent à agir de façon précoce. C'est ce que l'on doit s'efforcer de promouvoir en précisant le risque individuel et en mettant en jeu une surveillance adaptée. On peut aussi espérer pouvoir mettre en œuvre une prévention primaire par les agents susceptibles d'arrêter ou de diminuer le développement du processus.

## **REMERCIEMENTS**

L'auteur adresse ses remerciements à Christine Perret, directeur de recherche INSERM, pour ses remarques et suggestions, au professeur Stanislas Chaussade

et au docteur Sophie Grandjouan pour leur aide dans la documentation de ce travail, et à Marjorie Debaye pour la préparation du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] FAIVRE J., GROSCLAUDE P., LAUNOY G., ARVEUX P., RAVERDY N., MENEGOF F., PIENKOWSKI P., SCHAFER P., DAURES J-P., DE VATHAIRE F. — Les cancers digestifs en France distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroentérol Clin Biol*, 1997, 21, 174-180.
- [2] BOLAND C.R., SINICROPE F.A., BRENNER D.E., CARETHERS J.M. — Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*, 2000, 118, S115-S128.
- [3] MONIER R. — Aspects fondamentaux : mécanismes de cancérogenèse et relation dose-effet. *C.R Acad. Sci Paris. Sciences de la vie*, 2000, 323, 603-610.
- [4] COUTURIER-TURPIN M.H., COUTURIER D., NEPVEUX P., LOUVEL A., CHAPUIS Y., GUERRE J. — Human chromosome analysis in 24 cases of primary carcinoma of the large intestine : contribution of the G-banding technique. *Br J cancer*, 1982, 46, 856-869.
- [5] KINZLER K.W., VOGELSTEIN B. — Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 1996, 18, 87 (2), 159-170.
- [6] OLSCHWANG S., HAMELIN R., LAURENT-PUIG P., THUILLÉ B., DE RYCKE Y., LI Y.J., MUZEAU F., GIRODET J., SALMON R.J., THOMAS G. — Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Pro Nat Acad Sc*, 1997, 94, 12122-12127.
- [7] RUBINFELD B., SOUZA B., ALBERT I., MULLER O., CHAMBERLAIN S.H., MASIAZ F.R., MUNEMITSU S., POLAKIS P. — Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science*, 1993, 262, 1731-1734.
- [8] RUBINFELD B., ALBERT I., PORFIRI E., FIOL C., MUNEMITSU S., POLAKIS P. — Binding of GSK3  $\beta$  to the APC  $\beta$ -catenin complex and regulation of complex assembly. *Science*, 1996, 272, 1023-1026.
- [9] KORINEK V., BAKER N., MORIN P.J., VAN WLCHEN D., DE WEGER R., KINZLER K.W., VOGELSTEIN B., CLEVERS H. — Constitutive transcriptional activation by a  $\beta$  catenin – Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *Science*, 1997, 275, 1784-1787.
- [10] LIU W., DONG X., MAI M., SEELAN R.S., TANIGUCHI K., KRISHNADATH K.K., HALLING K.C., CUNNINGHAM J.M., BOARDMAN L.A., OLANC., CHRISTENSEN E., SCHMIDT S.S., ROCHE P.C., SMITH D.I., THIBODEAU S.N. — Mutations in axin 2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating beta-catenin/TCF signalling. *Nature Genet*, 2000, 26, 146-147.
- [11] SPARKS A.B., MORIN P.J., VOGELSTEIN B., KINZLER W. — Mutational analysis of the APC /betacatenin/TCF pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*, 1998, 58, 1130-1134.
- [12] MARKOWITS S., WANG J., MYERROFF — Inactivation of the type II TGF –  $\beta$  receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science*, 1995, 268, 1336-1338.
- [13] VAN DER LUIJT R., KHAN P.M., VASEN H. — Rapid detection of translation-terminating mutations at the adenomatous polyposis coli (APC) gene by direct protein truncation test. *Genomics*, 1994, 20, 1-4.
- [14] NAGASE H., MIYOSHI Y., HORII A. — Correlation between the location of germ line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*, 1992, 52, 4055-4057.
- [15] CASPARI R., FRIEDL W., MANDL M. — Familial adenomatous polyposis : mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet*, 1994, 343, 629-632.

- [16] SPIRID L., OLSCHWANG S., GRODEN J. — Alleles of the APC gene : an attenuated form of familial polyposis. *Cell*, 1993, 75, 951-957.
- [17] MC KINLAY GARDNER R.J., KOOL D., EDKINS E., WALPOLE I.R., MACRAE F.A., NASIOULAS S., SCOTT W.J.H. — The clinical correlates of a 3'truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. *Gastroenterology*, 1997, 113, 326-331.
- [18] DAVIES D.R., ARMSTRONG J.G., THAKKER N., HORNER K., GUY S.P., CLANCY T., SLOAN P., BLAIR V., DODD C., WARNES T.W., HARRIS R., EVANS D.G.R. — Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J. Hum Genet*, 1995, 57, 1151-1158.
- [19] CASPARI R., OLSCHWANG S., FRIEDL W. — Familial Adenomatous Polyposis : desmoïd tumours and lack of ophtalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum. Mol. Genet*, 1995, 4, 337-340.
- [20] OLSCHWANG S., TIRET A., LAURENT-PUIG P., MULIERIS M., PARC R., THOMAS G. — Restruction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell*, 1993, 75, 959-968.
- [21] KARTHEUSER A.H., PARC R., PENNA C.P., TIRET E., FRILEUX P., HANNOUN L., NORDLINGER B., LOYGUE J. — Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis : a ten year experience. *Surgery*, 1996, 119, 615-623.
- [22] VASEN H. F.A., VAN DER LUIT R.B., SLORS J.F.M., BUSKENS E., DE RUITER P., BAETEN C.G.M., SCHOUTEN W.R., OOSTUOGEL H.J.M., KUIJPERS J.H.C., TOPS C.M.J., MEERA KHAN P. — Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet*, 1996, 348, 433-435
- [23] BULOW C., VASEN H., JARVINEN H., BJORK J., BISGAARD M.L., BULOW S. — Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 2000, 119, 1454-1460.
- [24] LYNCH H.T., SMYRK T. — Hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) an updated review. *Cancer*, 1996, 78, 1149-1167.
- [25] VASEN H.F.A., MECKLIN J., MEERA KHAN P., LYNCH H.T. — The international collaborative Group on Hereditary non polyposis colorectal cancer (ICG -HNPCC). *Dis Colon Rectum*, 1991, 34, 424-425.
- [26] RODRIGUEZ-BIGAS M.A., BOLAND C.R., HAMILTON S.R., HENSON D.E., JASS J.R., KHAN P.M., LYNCH H., PERUCHO M., SMYRK T., SOBIN L., SRIVASTAVA S. — A national cancer institute workshop on Hereditary Non. Polyposis Colorectal Cancer : meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89, 1758-1762.
- [27] AALTONEN L.A., SALOOVAARA R., KRISTO P., CANZIAN F., HEMMINKI A., PELTOMAKI P., CHADWICK R.B., KAARIAINEN H., ESKELINEN M., JARVINEN H., MECKLIN J.P., DE LA CHAPELLE A. — Incidence of hereditary non polyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*, 1998, 338, 1481-1487.
- [28] WINAVER S.J., FLETCHER R.H., MILLER L., GODLEE F., STULAR M.H., MURLOW C.D., WOOLF S.H., GLICK S.N., GANIATS T.G., BOND J.H., ROSEN L., ZAPKA J.G., OLSEN S.J., GIADIELLO F. M., SISK J.E., VAN ANTWERP R., BROWN DAVIS C., MARCINIAK D.A., MAYER R.J. — Colorectal cancer screening : clinical Guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 1997, 112, 594-642.
- [29] KIM H., JEN J., VOGELSTEIN B., HAMILTON S.R. — Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinoma with DNA replication errors in microsatellites sequences. *Am J Path*, 1994, 145, 148-156.
- [30] KRUSE R., RUTTEN A., LAMBERT C., HOSSEINY MALAYERI H.R., WANG Y., RUELF S., JUNGCK M., MATHIAK M., RUZICKA T., HARTSCHUH W., BISCEGLIA M., FRIEDL W., PROPPING G.P. — Muir Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch repair gene mutations similar to that



in hereditary non polyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteries. *Am J Genet*, 1998, 63, 63-70.

- [31] BOLAND C.R. — A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition : developpement of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*, 1998, 58, 5248-5257.
- [32] DIEUMEGARD B., GRANDJOUAN S., SABOURIN J.C., LE BIHAN M.L., LEFEVRE I., BELLEFQIF., PIGNON J.P., ROUGIER P., LASSER P., BENARD J., COUTURIER D., BRESSAC DE PAILLERETS B. — Extensive molecular screening for hereditary non polyposis colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2000, 82, 871-880.
- [33] TERDIMAN J.P., GUM J.R., CONRAD P.G., MILLER G.A., WEINBERG G., CRAWLEY S.C., LEVIN T.R., RERVES C., SCHMITT A., HEPBURN M., SLEISENGER M.H., KIM Y.S. — Efficient detection of hereditary non polyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology*, 2001, 120, 21-30.
- [34] WATSON P., LIN K.M., RODRIGUEZ BIGAS M.A., SMYRK T., LEMON S., SHASHIDHARAN M., FRANKLIN B., KARR B., THORSON A., LYNCH H.T. — Colorectal carcinoma survival among hereditary non polyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer*, 1998, 83, 259-266.
- [35] GRYFE R., KIM H., HSIEH E.T., ARONSON M.D., HOLOWATY E.J., BULL S.B., REDSTON M., GALLINGER S. — Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2000, 342, 69-77.
- [36] HEMMINKI A., MECKLIN J.P., JARVINEN H., AALTONEN L.A., JOENSUU H. — Microsatellite instability is a favorable pronostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chimiotherapy. *Gastroenterology*, 2000, 119, 921-928.
- [37] BRONNER C.E., BAKER S.M., MORRISON P.T., WARREN G., SMITH L.G., LESCOE M.K., KANE M., EARABINO C., LIPFORD J., LINDBLOM A., TANNERGARD P., BOLLAG R.J., GODWIN A.R., WARD P.C., NORDENS KJOLD M., FISHEL R., KOLODNER R., LISKAY R.M. — Mutations in the DNA mismatch repair gene homologue h. MLH1 is associated with hereditary non polyposis colon cancer. *Nature*, 1994, 368, 258-261.
- [38] FISHEL R., EWEL A., LEE S., LESCOE M.K., GRIFFITH J. — Binding of mismatched microsatellite DNA sequences by the human MSH2 protein. *Science*, 1994, 266, 1403-1405.
- [39] MIYAKI M., KONISHI M., TANAKA K., KIKUCHI-YANOSHITA R., MURAOKA M., YASUNO M., IGARI T., KOIKE M., CHIBA M., MORI T. — Germline mutation of MSH 6 as the cause of hereditary non polyposis colorectal cancer. *Nat Genet*, 1997, 17, 271-272.
- [40] WU Y., BERENOS M.J.W., POST J.G., MENSINK R. G. J., VERLING E., VAN DER SLUIS T., KEMPING A.C., SIMONS R.H., VAN DER ZEE A.G., HOLLEMA H., KLEIBEUKER J.H., BUYS C.H.C.M., HOFSTRA R.M.W. — Germline mutations of Exo1 gene in patients with hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) and atypical HNPCC forms. *Gastroenterology*, 2001, 12, 1580-1587
- [41] HEMMINKI A., PELTOMAKI P., MECKLIN J., JARVINEN H., SALOVAARA R., NYSTROM., LAHTI M., DE LA CHAPELLE A., AALTONEN L.A. — Loss of the wild type MLH1 gene is a feature of hereditary non polyposis colorectal cancer. *Nature Genet*, 1994, 8, 405-410.
- [42] JAGER A.G. , BISGAARD M.L. , MYRHOJ T., BERNSTEIN I., REHFELD J.F., NIELSEN F.C. — Reduced frequency of extracolonic cancers in hereditary non polyposis colorectal cancer families with monoallele hMLH1 expression. *Am J Hum Genet*, 1997, 61, 129-138.
- [43] JARVINEN H.J., AARNIO M., MUSTONEN H., AKTAN COLLAN K. , AALTONEN L.A., PELTOMAKI P., DE LA CHAPELLE A., MECKLIN J.P. — Controlled 15 years trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary non polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2001, 118, 829-834.
- [44] WEBER T. — Clinical surveillance recommendations adopted for HNPCC. *Lancet*, 1996, 348, 465.

- [45] BURKE W., PETEQSEN G., LYNCH P. — Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer : I. Hereditary non polyposis colon cancer. *JAMA*, 1997, 277, 915-919.
- [46] LYNCH H.T., SMYRK T. — Hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). An updsated review. *Cancer*, 1996, 78, 1149-1167.
- [47] BENNET A., DEL TACCA M. — Proceedings : Prostaglandins in human colonic carcinoma. *Gut*, 1975, 16, 409.
- [48] BENNET A., DEL TACCA M., STAMFORD I.F., ZEBRO T. — Prostaglandins from tumours of human large bowel. *Br. J. Cancer*, 1977, 35, 881-104.
- [49] ROSS D.S., BITZER D., ROY T., MURPHY J.E. — Proxicam inhibits the growth of an adenocarcinoma isograft in Fisher rats. I. *Surg Res*, 1988, 45, 249-253.
- [50] DUBOIS R.N., GIARDIELLO F.M., SMALLEY W.E. — Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eicosanoïds and colorectal cancer prevention. *Gastroenterol clin North Am*, 1996, 25, 773-791.
- [51] WADDELL W.R., LOUGHRY R.W. — Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol*, 1983, 24, 83-87.
- [52] WADDELL W.R., GANSER G.F., CERISE E.J., LOUGHRY R.W. — Sulindac for polyposis of the colon. *Am J Surg*, 1989, 157, 175-179.
- [53] LABAYLE D., FISCHER D., VIEHL P., DROUHIN F., PARIENTE A., BORIES C. — Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 1991, 101, 635-639.
- [54] GIARDELLO F.M., HAMILTON S.R., KRUSH A.J., PIANTADOSI S., HYLIND L.M., CELANOP. — Treatment of colonic and rectal adnomas with Sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 1993, 328, 1313-1316.
- [55] BENAMOUZIG R., CHAUSSADE S., LITTLE J., MUNOZ N., RAUTUREAU J., COUTURIER D. — Aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et carcinogénèse colique. *Gastroenterol. Clin Biol*, 1997, 21, 188-196.
- [56] GIOVANUCCI E., RIMM E.B., STAMPFER M.J., COLDITZ G.A., ASCHERID A., WILLETT W.C. — Aspirin use and risk of colorectal cancer and adenoma in male health professionnals. *Ann Intern Med*, 1994, 121, 241-246.
- [57] GARCIA RODRIGUEZ L.A., HUERTA ALVAREZ C. — Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term of nonsteroidal antinflammatory drugs a pooled analysis of published studies and a new population based study. *Epidemiology*, 2000, 11, 376-381.
- [58] SHENG H., SHAO P., COFFEY R. J., MORROW J. — Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibitor of cyclooxygenase 2. *J Clin Invest*, 1997, 99, 2254-2259.
- [59] CHAPPLE K., CARTWRIGH E., HAWCROFT G., TISBURY A., BONITER C., SCOTT N., WINDSOR J., GUILLOU P., MARKHAM A., COLETTA L., HULL M. — Localization of cyclooxygenase 2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am J Path*, 2000, 156, 545-553.
- [60] BENAMOUZIG R., LONGCHAMPT E., YOON H., OLAZABAL L., MARTIN A., COSTE T., RAUTUREAU J., COUTURIER D., CHAUSSADE S. — L'expression stromale et épithéliale de la cylo-oxygénase de type 2 est corrélée à la dysplasie dans une série prospective d'adénomes coliques. *Gastroenterol Clin Biol*, 2201, 25, 1712.
- [61] BAMBA H., OTA S., ADACHI A., ITOYAMA S., MATSUZAKI F. — High expression of cylo-oxygenase 2 in macrophages of human colonic adenoma. *Int J Cancer*, 1999, 83, 470-475.
- [62] EBERHART C.E., COFFEY R.J., RADHIKA A., GIARDIELLO F.M., FERRENBACH S., DUBOIS R.N. — Up regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adeno-carcinoma. *Gastroenterology*, 1994, 107, 1183-1188.

- [63] BOOLBOL S.K., DANNENBERG A.J., CHADJURN A., MARTUCCI C., GUO X.J., RAMONETTI J.T. — Cyclooxygenase 2 over expression and tumor formation are bloked by Sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*, 1996, 56, 2556-2560.
- [64] OSHIMA M., DINSCHUK J., KARGMAN S., OSHIMA H., HANCOCK B., KWONG B., TRASKOS J., EVANS J., TAKETO M. — Suppression of intestinal polyposis in APC 716 knock out mice by inhibition of cyclo-oxygenase 2 (cox 2). *Cell*, 1996, 87, 803-809.
- [65] SHENG H., SHAO J., MORROW J., BEAUCHAMP R.D., DUBOIS R.N. — Modulation of apoptosis and BCL2 expression by prostaglandin E2 treatment in human colon cancer cells. *Cancer Res*, 1998, 58, 362-366.
- [66] HE T.C., CHAN T.A., VOGELSTEIN B., KINZLER K.W. — PPAR  $\delta$  is an APC — regulated target of non steroid anti-inflammatory drugs. *Cell*, 1999, 99, 335-345.
- [67] WANG H., PESKAR B.M., LEVIN E., ITANI R.M., SARFEH I.J. — Inhibition of angiogenesis by non steroidal anti-inflammatory drugs : insight info mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med*, 1999, 5, 1418-1423.
- [68] YAMAMOTO Y., YIN M.J., LIN K.M., GAYNOR R.B. — Sulindac inhibits activation of the NB-Kappa B pathway. *I. Biol. Chem.*, 1999, 274, 27307-14
- [69] RUSCHOFF J., WALLINGER S., DIETMAIER W., BOLKER T., BROCKHOFF G., HOFSTADJER F. — Aspirine suppress the mutator phenotype associated with hereditary non polyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95, 11301-11306.
- [70] GARCIA RODRIGUEZ L.A., JICK H. — Risk of upper gastro-intestinal bleeding and perforations associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1994, 343, 769-772.
- [71] SIMON L., LANZA F., LIPSKY P., HUBBARD S., TALWALKER S., SCHWARTZ B., ISAKSON P., GEIS S. — Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635 a novel cyclo-oxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 1591-1602.
- [72] STEINBACH G., LYNCH P., PHILIPS R., WALLACE M., HAWK E., GORDON G.B., WAKABAYASHI N., FUJIMURA T., SU L.K., LEVIN B. — The effect of celecoxib, a cyclo-oxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 2000, 342, 1946-1952.

## DISCUSSION

### M. Pierre GODEAU

*Les accidents thrombo-emboliques au cours des traitements par anti-cox2 semblent se multiplier. N'y a-t-il pas un risque d'utilisation de ces médicaments dans une prévention de masse, notamment si on s'adresse à des cancers évolués dont la thrombose peut être un moyen de dissémination ?*

Effectivement on a récemment été impressionné par une méta-analyse comparant les effets indésirables des AINS non spécifiques à ceux des anti-cox2. Si la toxicité gastro-intestinale était moins marquée, les groupes recevant l'inhibiteur spécifique de cox2 avaient présenté davantage de thromboses coronaires, sans que la mortalité par atteinte cardiaque en soit affectée. Des explications d'ordre méthodologique ont été avancées. Il faut savoir que les coxib n'ont pas d'effet anti-agrégant plaquettaire contrairement aux AINS. Cette particularité doit être prise en considération pour interpréter la fréquence des accidents thrombo-emboliques. Il faut rester vigilant et finalement on ne peut imaginer s'engager dans des prescriptions à très long terme dans une large population,

dans un but préventif, sans disposer d'un recul plus important concernant les effets indésirables des anti-cox2. Pour les formes évoluées, le risque de dissémination sous l'effet éventuellement thrombotique des anti-cox 2 n'est pas documenté jusqu'à présent.

### **M. Paul GIROUD**

*Les dérivés de l'acide aminosalicylique (mezalazine, olsalazine) utilisés dans la rectocolite hémorragique diminuent-ils les risques de cancers colorectaux ?*

Plusieurs études suggèrent que les salicylés, salazosulfapyridine et 5 aminosalicylate, ont un effet préventif sur la survenue des cancers du côlon chez les malades atteints de rectocolite hémorragique. Ces résultats sont très importants puisque le risque néoplasique est une préoccupation majeure lors de la surveillance de ces malades. La fréquence très élevée des cancers dans les formes touchant la totalité du côlon et évoluant depuis plus de 20 ans apporte un argument important pour décider d'une colectomie, voire d'une coloproctectomie. La prévention par les salicylés pourrait conduire à revoir cette attitude. Malgré la similitude entre aspirine et dérivés de l'acide aminosalicylique, ces agents font intervenir des mécanismes différents dans la protection relative vis-à-vis du risque néoplasique.

### **M. Raymond ARDAILLOU**

*L'utilisation des inhibiteurs de la cyclooxygénase supprime la synthèse des prostaglandines dont les effets sur la multiplication cellulaire sont différents. Ne faudrait-il pas, pour aller plus loin dans la connaissance du mécanisme, utiliser des médicaments plus spécifiques bloquant soit les effets cellulaires (antagonistes des récepteurs) soit la synthèse (inhibiteurs enzymatiques) de chacune des prostaglandines en cause ?*

En thérapeutique la recherche d'une action sélective est une préoccupation constante. C'est d'ailleurs dans cet esprit que les anti-cox 2 ont été développés. Parmi les nombreuses prostaglandines élaborées par le système cox, la PGE2 a un rôle particulier dans la croissance tumorale. Le développement d'agent ayant des propriétés plus spécifiques vis-à-vis des prostaglandines stimulant la prolifération cellulaire est un objectif séduisant.

### **M. Gabriel BLANCHER**

*Si les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont un jour utilisés en prévention primaire, à quelles catégories devront-ils être réservés ?*

L'action préventive des AINS aura d'autant plus d'intérêt médical qu'elle s'adressera à des populations à risque élevé. C'est dans ces populations que le rapport entre les avantages et les risques sera bénéfique. Les sujets à haut risque familial sont les premiers auxquels une telle action préventive pourrait s'adresser. On a déjà cité l'indication du celecoxib dans la polyposé familiale après colectomie avec conservation du rectum. On peut envisager l'indication des AINS ou des anti-cox 2 dans les formes atténuées de la polyposé. Le développement des indications dépendra de la maîtrise des effets indésirables.

**M. Louis AUQUIER**

*Est-ce qu'il existe des exemples de l'action préventive et/ou suspensive des anti-inflammatoires sur d'autres cancers que les cancers intestinaux ?*

Chez l'animal, une action antitumorale a été constatée dans de nombreuses variétés de tumeurs épithéliales ou de sarcomes. Chez l'homme, dans le suivi de cohortes, on a signalé la diminution de fréquence de certains cancers : cancer du sein, cancer de l'œsophage et de l'estomac.

**M. Maurice TUBIANA**

*Des cohortes importantes ont reçu de l'aspirine à titre préventif pour affection cardio-vasculaire. En est-il sorti des indications intéressantes ? Par ailleurs a-t-on tenu compte des facteurs de risque, notamment la sédentarité et le surpoids ?*

On a cherché à documenter l'action des AINS par des essais d'intervention ou le critère principal était la survenue de cancers colorectaux dans une importante population de sujets sous traitement par l'aspirine pour une cause cardio-vasculaire. Les résultats ont été négatifs avec seulement une tendance à la diminution des adénomes. Mais il est apparu que des caractéristiques de l'étude pouvaient l'expliquer : faible dose d'aspirine, surtout population de sujets ayant une activité physique supérieure à la population témoin. Il apparaissait aussi que des facteurs nutritionnels pouvaient être en cause. Dans tout essai d'intervention il est capital de vérifier que la prise d'AINS est indépendante de facteurs associés au risque néoplasique tels l'obésité, la sédentarité et le tabagisme. Le travail développé dans notre groupe montre que la récidence des adénomes est significativement abaissée par la prise quotidienne de 300 mg d'aspirine pendant 1 an.



## RAPPORT

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

### **Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ?**

*Prevention with in the framework of the French National health service*

Maurice TUBIANA et Marcel LEGRAIN

## RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

La santé en France est dans l'ensemble satisfaisante comme le montre l'allongement régulier (environ 3,5 mois par an) de l'espérance de vie, celle des Françaises étant avec celle des Japonaises la plus longue au monde. Cependant les Français demeurent préoccupés et la protection de leur santé est leur principale aspiration ; ils souhaitent que plus d'efforts soient faits pour la prévention ***afin non seulement de prolonger la vie mais d'améliorer sa qualité***. Dans ce rapport, seule la prévention primaire est considérée, à l'exclusion des handicaps liés au vieillissement.

- La possibilité de progrès est illustrée par la brièveté relative de la durée de vie des hommes, d'environ 7,5 ans plus courte que celle des femmes, différence qui est la plus importante dans l'ensemble des pays industrialisés ; de même les inégalités en fonction du niveau socio-économique sont considérables (8 ans d'écart entre les manœuvres et les cadres supérieurs). Or ces disparités n'étant pas, pour l'essentiel, liées à la qualité de soins, la prévention semble la meilleure voie pour les diminuer. Elle pourrait réduire de plus de moitié la fréquence des cancers avant 65 ans et éviter les deux tiers des décès avant cet âge.

---

(\*) Constitué de MM. M. LEGRAIN président, M. TUBIANA vice-président et rapporteur, M. ARTHUIS, J. BAZEX, J.L. BINET, G. BLANCHER, C.H. CHOUARD, C. DREUX, G. DUBOIS, C.P. GIUDICELLI, B. HILLEMAND, C. LAVERDANT, R. MASSE, G. NICOLAS, R. NORDMANN, H. ROCHEFORT, J. SÉNÉCAL, C. VOISIN.

- Tant d'actions pourraient être utiles en prévention primaire qu'aucun pays, si riche fut-il, ne peut les entreprendre toutes. Il faut donc hiérarchiser les risques qui menacent la santé et pour chacune des actions possibles évaluer son efficacité en regard de son coût économique et de ses répercussions sociales.

Il faut aussi introduire dans la société et le corps médical **une culture de la santé**, en faisant comprendre que celle-ci se bâtit progressivement tout au long de la vie et que l'équilibre psychique de l'adolescent ou la santé de l'homme âgé sont le fruit de leur histoire physique et mentale depuis la naissance. On doit allier les actions médicales à celles portant sur les facteurs psychologiques et sociaux.

- La prévention a deux aspects. D'une part l'hygiène publique : la sécurité sanitaire, les vaccinations, la qualité bactériologique et toxicologique de l'eau, de l'air, des aliments. La longévité exceptionnelle des femmes françaises, le fait qu'à 65 ans, donc au moment où l'organisme devient le plus vulnérable, les Français des deux sexes soient ceux dont l'espérance de vie est la plus longue en Europe montrent que la qualité des soins, de l'alimentation et de l'environnement est aussi bonne, ou meilleure, que dans les autres pays. D'ailleurs des analyses épidémiologiques ne détectent pas de facteur de risque particulier en France dans ces domaines. Certes il faut rester vigilant et poursuivre les efforts effectués pour accroître la sécurité alimentaire et la qualité sanitaire de l'environnement, par exemple dans la lutte contre le plomb (notamment en supprimant les peintures au plomb dans les immeubles vétustes). Cependant les comparaisons avec les autres pays indiquent que la situation est bonne, dans l'ensemble, grâce aux mesures qui ont été prises au cours des dernières décennies et que ce n'est pas dans ces domaines que l'on peut espérer des gains notables.
- L'autre volet, celui de la **lutte contre les comportements à risques** apparaît donc prioritaire. Les études font apparaître que **la quasi-totalité de l'excès de mortalité prématurée (avant 65 ans) chez les hommes ou dans les milieux défavorisés est liée à cinq causes** :
  - **le tabac, l'alcool, les déséquilibres alimentaires** qui sont à l'origine d'une mortalité excessive par cancer, maladies cardiovasculaire, hépatique ou pulmonaire ;
  - **les accidents et suicides**, environ trois fois plus nombreux chez les hommes que chez les femmes et plus fréquents dans les milieux défavorisés.

Malgré les efforts qui ont été effectués, la situation reste préoccupante. Les jeunes Français des deux sexes (15 à 30 ans) sont ceux, ou parmi ceux, qui, dans l'Union Européenne, fument le plus, meurent le plus d'accidents de la circulation, se suicident le plus, consomment le plus de somnifères et de



tranquillisants, boivent le plus d'alcool, consomment le plus de cannabis, et sont le plus fréquemment contaminés par le virus HIV.

Des stratégies spécifiques ont été mises en œuvre pour lutter contre chacun de ces fléaux. Il y a eu des demi-succès (baisse de 12 % de la consommation du tabac de 1992 à 1997, baisse de la mortalité sur les routes grâce au contrôle de l'alcoolémie au volant et à la ceinture de sécurité, etc.) mais ces résultats restent insuffisants par rapport à ceux obtenus dans les autres pays.

Ceci s'explique par plusieurs raisons :

- **des lois ou des mesures excellentes ont été votées (loi Evin, circulation routière, etc.) mais sont appliquées sans vigueur et rien n'a été fait pour surmonter les réticences des Français, sanctionner les contrevenants** qui continuent donc à donner le mauvais exemple ou blâmer les responsables qui ne font pas respecter la loi ;
- dans d'autres cas, sous la pression d'intérêts corporatistes ou économiques, les décrets d'application ont ôté une grande partie de sa signification à la loi (respect des non-fumeurs sur les lieux de travail) ou des amendements successifs l'ont vidé de sa substance (volet alcool de la loi Evin, circulation routière) ;
- tantôt encore, **les moyens nécessaires, financiers et humains, n'ont pas été engagés** (éducation à la santé à l'école élémentaire : voir expertise collective de l'INSERM) et on en est resté à des déclarations d'intention ;
- enfin d'autres cas, par exemple pour l'alimentation, **on a laissé l'opinion se focaliser sur des risques minimes**, voire hypothétiques, (maladie de la vache folle, excès de dioxine ou de nitrates) **sans mettre ceux-ci en perspective** et sans mettre en exergue les risques majeurs (déséquilibres alimentaires, excès de poids et obésité), tandis que les mesures les plus efficaces (**étiquetage**) n'étaient pas prises.

De façon générale **l'efficacité des mesures a été limitée par l'absence d'une stratégie cohérente et persévérante** alliant l'information du public et des populations cibles avec **l'éducation dès le plus jeune âge et la recherche**. L'invocation du principe de précaution, mal interprété, a fait croire à la possibilité d'un risque zéro, donc a rendu difficile la nécessaire **hiérarchisation des risques** et contrarié la distinction entre l'essentiel et l'accessoire.

- L'absence d'une stratégie globale est particulièrement regrettable en ce qui concerne les jeunes. **Les comportements à risque les plus pénalisants (drogues licites et illicites, vitesse et imprudences, violences, tendances suicidaires) apparaissent pendant l'adolescence et sont fortement corrélés**, ce qui suggère qu'il ne s'agit pas de dérives individuelles mais d'un malaise profond qui frappe une partie notable de la jeunesse. Ces troubles se sont particulièrement accentués à la fin des années 1960 et au début des

années 1970, donc avant la crise économique et le chômage, on ne peut donc pas escompter qu'il s'agisse d'un trouble conjoncturel pouvant disparaître avec la reprise économique.

Or bien qu'on ait accordé beaucoup d'attention à certains de ces troubles (la violence, l'attrait des comportements à risque, les drogues illicites, la contamination par le virus HIV), peu a été fait pour rechercher leurs causes : **enquêtes psychosociologiques, études de cohortes...** Alors que le comportement d'un adulte jeune est le fruit de toute son histoire psychique depuis sa naissance, on s'est focalisé sur les problèmes de l'adolescence, **en n'accordant pas son importance primordiale à la petite enfance** et en ne faisant pas suffisamment de recherches pour analyser les impacts respectifs de l'éducation, de la famille, de l'école et de l'image que la société donne d'elle-même à travers la télévision, les films et la vie du quartier. Il faut tenter de répondre à deux interrogations fondamentales. Pourquoi cette crise a-t-elle débuté à la fin des années 1960 au moment où entrait dans l'adolescence la génération du « baby-boom » d'après guerre ? Pourquoi est-elle plus grave en France, et de façon plus générale dans les pays latins, que dans les autres pays de l'Union européenne ?

De plus ces difficultés de la jeunesse soulignent la nécessité, comme le demande l'OMS, d'examiner simultanément santé physique, santé mentale et santé sociale qui sont fortement liées au cours de l'enfance et de l'adolescence. Il faut ainsi réfléchir à une approche médico-sociale comportant un soutien aux familles, **l'éducation des parents**, l'éducation civique afin de faire prendre conscience des risques que certains de ces comportements font courir aux autres, une éducation à la santé dès le plus jeune âge à l'école élémentaire et au collège, et la détection des jeunes à risque avant qu'ils ne basculent dans la dépression, la drogue ou la délinquance.

- Une politique de prévention requiert une vision globale allant de la prévention des maladies infectieuses grâce au respect des règles d'hygiène à la détection des troubles physiques ou mentaux pendant la croissance, au renforcement du respect que l'on doit avoir pour son propre organisme (éviter l'usage des drogues et l'abus des médicaments), et pour celui des autres (violence). Il faut aussi veiller au développement des exercices physiques (puisque la sédentarité est une source notable de morbidité), à la promotion d'une alimentation équilibrée grâce à l'éducation mais grâce à la qualité diététique des repas servis dans les cantines. On n'y parviendra qu'en renforçant **l'instruction et l'éducation, dans les familles et à l'école**, et en évitant le désœuvrement des jours sans école par l'organisation d'activités physiques, sportives ou culturelles. Il faut que les jeunes donnent un sens à leur existence afin qu'ils aient envie de vivre.

Une telle stratégie nécessite des moyens notables mais néanmoins relativement faibles par rapport à ceux consacrés aux soins.

Il faut enfin sortir la prévention de l'amateurisme et du bénévolat, et professionnaliser la protection de la santé et l'éducation à la santé. **Le corps médical et plus généralement les professionnels de santé et les enseignants doivent être formés à cette fin (formation initiale et formation continue)**. Il faut parallèlement développer la recherche épidémiologique et physiopathologique pour adapter les programmes de prévention et d'éducation pour la santé aux spécificités régionales, rapprocher sciences médicales et sciences humaines, par exemple pour comprendre l'origine du désarroi de la jeunesse et rendre plus efficace la lutte contre le mal-être. Enfin, il est nécessaire de **codifier les actes de prévention afin qu'ils soient justement rémunérés**, et donner les moyens nécessaires aux structures de vigilance et d'observation de la santé physique et mentale, cette dernière étant présentement mal connue, afin de guider efficacement l'intervention des acteurs de prévention.

- Une politique aussi ambitieuse doit s'appuyer sur divers types de structures administratives :
  - la collecte des données épidémiologiques et physiopathologiques sur lesquelles sont fondées la prévention et l'évaluation du coût et de l'efficacité des actions envisagées : aux côtés de l'INSERM on a créé au cours des dernières décennies l'Institut de veille sanitaire et une vingtaine d'agences spécialisées, des registres sur le cancer, des observatoires régionaux de santé, des réseaux professionnels de l'alerte et de surveillance. Il faut compiler et intégrer les données provenant de toutes ces structures, analyser leurs propositions mais aussi **coordonner leurs actions et préciser leurs missions** afin d'éviter les rivalités stériles et les conflits de compétence. Or si certaines structures dépendent uniquement du ministère de la Santé, d'autres relèvent de plusieurs ministères (Santé, Travail, Industrie, Environnement) ou même sont interministérielles (MILDT). Par ailleurs certains des domaines les plus importants dépendent d'autres ministères (Education nationale, Agriculture, Transport). Cette dispersion est inévitable mais exige un gros effort de liaison pour éviter la balkanisation et les incohérences, ainsi que les oppositions entre les politiques des gouvernements successifs qui peuvent enlever toute crédibilité aux actions de prévention. Il serait logique de conférer cette fonction de coordination à un Ministère de la Santé dont dépendrait une Assurance Maladie devenue une Assurance Santé.
  - La préparation technique des actions possibles ayant été faite, le **processus de décision est politique** puisqu'il faut, pour chaque action, peser ses avantages et ses inconvénients, et examiner son acceptation par la société française. Or celle-ci dépend notamment de la perception du risque. Toute décision doit donc être précédée d'une information objective du public en général mais aussi de ceux dont la responsabilité est particulièrement engagée (professions de santé, enseignants).

Quand plusieurs ministères sont concernés, ce qui est souvent le cas, le mécanisme de décision doit être interministériel afin que la politique adoptée puisse être durable et disposer de budgets pluriannuels.

- La décision ayant été prise et les éventuelles lois de programmation votées, **la mise en œuvre doit être la tâche de structures administratives appropriées**, disposant des moyens et de l'autorité nécessaires pour être protégées contre les pressions qui s'exerceront à tous les niveaux, car la prévention met en jeu d'énormes intérêts économiques (industries du tabac, de l'alcool, de l'automobile, de l'agroalimentaire, etc.) et est obligatoirement confrontée à des enjeux idéologiques ou politiques.

**Des structures de contrôle de qualité et d'évaluation des résultats**, des contre-pouvoirs indépendants de l'administration, sont donc nécessaires.

- **La recherche en prévention doit être développée** dans ses divers aspects psycho-sociologiques (avec l'aide des sciences humaines), épidémiologiques et physiopathologiques, toxicologiques (relation dose-effet), cliniques (chimioprévention) et enfin la recherche opérationnelle. Il serait logique que l'INSERM soit chargé de centraliser et coordonner cette recherche.

Derrière les échecs et les insuffisances de la prévention, à travers les conflits qui traversent le système de soins, on découvre ainsi les archaïsmes, les pesanteurs et les contradictions internes de la politique de santé et même de notre société. Construire et mettre en œuvre une stratégie à la hauteur des besoins sera donc difficile mais l'enjeu est si important qu'il est indispensable de surmonter les obstacles. Ceci devrait être possible car la France a la chance de disposer d'infrastructures excellentes, d'administrations ayant le sens du bien public et capables de résister aux pressions des intérêts particuliers. Mais il faut les mobiliser car elles ne pourront donner leur pleine mesure que si elles se sentent soutenues par une ferme volonté politique.

L'Académie nationale de médecine, qui a toujours préconisé une politique active de prévention, est prête à participer à cet effort.

## **RAPPORT**

Tout le monde s'accorde à penser qu'une politique de prévention pourrait considérablement améliorer la santé en France, il est donc indispensable de la développer et il faut se réjouir de l'attention qu'après l'avoir longtemps ignorée on lui porte depuis peu [27, 31]. Elle se heurte, en pratique, à de nombreux obstacles :

- le nombre d'actions médicales et sociales que l'on peut entreprendre pour prolonger la vie et améliorer sa qualité est quasi infini ; en regard les moyens

que peut lui consacrer toute nation, si riche fut-elle, sont limités. Il faut donc hiérarchiser les objectifs, adapter les moyens et évaluer régulièrement les résultats ;

- les actions de prévention peuvent être mal comprises et mal acceptées (par exemple la limitation de la vitesse sur les routes). Il faut donc informer le public et le convaincre du bien-fondé des décisions prises car l'attitude de la population joue un rôle crucial. Une campagne de prévention ne peut pas être fondée uniquement sur des considérations médicales et des objectifs sanitaires, elle doit tenir compte des représentations du public et des facteurs extra médicaux ;
- les résultats sont souvent longs et difficiles à obtenir. L'unité de temps est au moins la décennie, la stratégie est complexe et nécessite une organisation puissante.

Le but de ce rapport est de rappeler les objectifs, de discuter la stratégie et d'examiner les réformes du système de santé susceptibles de donner une efficacité maximale à la prévention.

## **LES OBJECTIFS ET LA SITUATION ACTUELLE**

### **Qu'est-ce que la prévention ?**

La prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter, ou réduire, le nombre et la gravité des maladies et des traumatismes. Cependant, aucune définition n'apparaît dans le droit et le code de sécurité sociale ne prévoit pas clairement son financement [31]. D'immenses progrès ont été faits au cours du XX<sup>e</sup> siècle dans le traitement de la plupart des maladies. Néanmoins, certaines affections restent difficilement curables ou laissent des séquelles graves. De plus il est toujours préférable de prévenir une maladie que de la guérir. La prévention, rendue possible par l'identification des causes de nombreuses maladies, ouvre donc d'immenses perspectives.

Alors que la médecine du XX<sup>e</sup> siècle a été marquée par les succès des soins, il est vraisemblable que celle du XXI<sup>e</sup> siècle sera caractérisée par l'expansion de la prévention. En effet, les progrès de la médecine et de l'hygiène, en faisant disparaître de nombreuses maladies, ont donné une importance grandissante à celles qui sont provoquées par les comportements ou l'environnement, donc à la prévention.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue trois modalités de prévention : la primaire a pour but d'éviter l'apparition de la maladie en agissant sur les causes, la secondaire vise à détecter la maladie, ou la lésion qui la précède à un stade où l'on peut intervenir utilement. La prévention tertiaire a

pour objectif de diminuer les récidives, les incapacités et de favoriser la réinsertion sociale.

L'OMS distingue aussi santé physique, santé mentale et santé sociale et souligne les étroites relations existant entre les trois. Par exemple une mauvaise santé mentale (les tendances dépressives) peut entraîner l'usage de drogues qui causent à leur tour une altération de la santé physique et une dislocation de la cellule familiale, donc une atteinte de la santé sociale. Soigner la santé mentale peut donc être un acte de prévention pour la santé physique et vice-versa. La santé est un tout et les frontières entre prévention et soins sont parfois floues, puisque soigner correctement une maladie en prévient souvent d'autres, par exemple soigner un diabète permet d'éviter d'autres maladies plus graves (maladies cardiovasculaires).

En fait, la santé d'un individu est le résultat de son histoire sanitaire depuis sa naissance ou même sa conception [6] ; la santé mentale d'un adolescent et la santé physique d'un homme âgé se ressentent d'événements survenus pendant l'enfance et plus la détection et la correction des troubles sont précoces, plus l'intervention est efficace. Soins et actes de prévention contribuent à la robustesse physique et mentale d'un individu. Une des tares du système de soins français a été le poids insuffisant accordé à la prévention par rapport aux soins dans l'enseignement de la médecine et sa pratique.

Nous analyserons dans ce rapport ce qui est fait actuellement et ce qu'il serait souhaitable de faire en ce qui concerne la prévention primaire, c'est-à-dire les risques sanitaires évitables auxquels la population française est exposée. Le vieillissement, qui est un processus physiologique, ainsi que le dépistage et les soins ne seront pas examinés. Nous tenterons dans la première partie, en faisant le bilan de la santé en France, d'identifier et de hiérarchiser les principaux objectifs de la prévention, puis nous examinerons, secteur par secteur, les résultats obtenus, les sources d'inefficacité et les progrès possibles, ce qui implique notamment le passage, comme l'avait déjà préconisé l'Académie [2], d'un système de soins à un système de santé dont la prévention serait une pièce maîtresse.

### ***Les objectifs et les moyens de la prévention***

La prévention en diminuant la mortalité et la morbidité évitables vise à accroître la qualité de vie et sa durée. La prévention comporte donc des aspects multiples : rendre l'environnement plus sain sur le plan à la fois bactériologique et toxicologique, promouvoir des règles de vie propices à la santé (alimentation, sommeil, etc.) et lutter contre les comportements nocifs. Pour atteindre ces résultats, il faut d'abord informer à tous les âges de la vie et surtout éduquer, puisque c'est pendant l'enfance et l'adolescence que se construisent les habitudes. Il faut protéger les individus contre les imprudences des autres et aussi contre les leurs. La prévention introduit la préoccupation de santé dans

tous les domaines de la vie quotidienne, de l'école aux transports et elle a sa place dans toute consultation médicale. Un de ses buts est d'éviter l'incitation donnée par le comportement des autres, par exemple pour le tabac ou la vitesse sur les routes. Comme le disent les Canadiens, il faut « dénormaliser » certaines habitudes.

### ***La politique de prévention***

La prévention n'est efficace que si ses actions s'inscrivent dans un cadre cohérent. Les efforts demandés ne sont acceptables que si la démarche est crédible. Quand l'Etat vendait les cigarettes en en tirant profit, son crédit moral était faible, la privatisation de la SEITA était indispensable. Quand on enseigne à l'école les règles de la diététique mais que les repas servis à la cantine sont en contradiction avec celles-ci, on se condamne à l'inefficacité. La contradiction entre ce qui est dit à l'école et dans les médias provoque désarroi et scepticisme.

Les fondements scientifiques et médicaux d'une politique de prévention doivent être solides, car si des doutes sont émis sur leur validité on ne peut pas espérer convaincre le public d'aller à l'encontre de ses pulsions. La prévention doit donc s'appuyer en amont sur des recherches associant la physiopathologie et l'épidémiologie et être accompagnée d'études psychosociologiques pour comprendre le retentissement dans l'opinion de craintes non fondées et inversement la fréquence des comportements contraires à la santé (le tabac, les rapports sexuels non protégés, les bains de soleil, etc.). La publicité, depuis un siècle, a introduit dans l'inconscient collectif des images valorisantes de la vitesse (associée au sport, au courage), du tabac (agent de séduction, symbole de vie agréable ou de rébellion) etc. Il faut lutter contre ces représentations qui induisent des comportements néfastes en utilisant des mécanismes émotionnels et subconscients. Il faut comprendre pourquoi rouler à 200 km/h en bravant les gendarmes suscite l'admiration mais respecter le code de la route est dévalorisant. On ne peut pas y parvenir sans l'aide d'études psychologiques et sociologiques ni changer ensuite l'image sans l'aide de la communication et de l'éducation.

Une seconde exigence est la persévérance. Des programmes éphémères peuvent avoir des succès médiatiques, ils ont peu de chance d'agir sur les attitudes.

Pour faire accepter des décisions impopulaires, ou s'opposer à la force des habitudes (par exemple répandre l'usage du préservatif), il faut d'abord agir sur la mentalité collective. La communication et l'éducation à tous les âges sont indispensables, encore faut-il une pédagogie appropriée sans laquelle les messages restent inopérants. La prévention nécessite donc une stratégie globale avec une infrastructure et des moyens suffisants.

### **Limites et avantages**

La prévention primaire a deux aspects : l'un individuel (les conseils donnés par les médecins et autres professionnels de la santé), l'autre collectif (les mesures prises par la société pour améliorer la santé).

Il faut éviter un double écueil [7] :

- *Médicaliser l'existence*

La prévention agit à la fois sur l'environnement physique, mental et social par des mesures législatives et réglementaires et sur les comportements par l'information et l'éducation. Or la santé n'est pas le seul déterminant de la qualité de vie et la prévention, à côté de ses bénéfices, a un coût social et économique. En focalisant de façon excessive l'attention sur la santé et les facteurs de risques, elle peut angoisser la population. Il revient à l'Etat et au corps médical de hiérarchiser les risques et de les relativiser, donc d'informer et de peser le coût et l'efficacité de chaque action. La prévention ne peut pas se ramener à l'usage de médicaments (par exemple donner des hypolipémiants pour prévenir l'athérome) ou d'un instrument (préservatif). Il faut changer les habitudes et créer un état d'esprit.

- *Judiciariser ou normaliser la société*

La santé ne se construit pas par des normes et des règlements ; ceux-ci ne sont respectés que s'ils sont compris et acceptés par la population, donc s'il existe un consensus. Celui-ci est parfois difficile à obtenir.

Les interventions tendent souvent à ramener sous un seuil les personnes qui le dépassent (hypercholestérolémie, alcoolisation, ...). Cependant ces normes doivent évoluer en fonction des connaissances scientifiques, des résultats des campagnes et de l'acceptabilité sociale. C'est ainsi qu'a pu être progressivement obtenu l'abaissement du taux légal d'alcoolémie tolérable au volant.

Les médecins s'expriment en tant qu'experts, mais ils ne peuvent, ni ne doivent se substituer aux pouvoirs publics. Ils doivent résister à la tentation d'imposer des normes rigides (par exemple sur le poids, le taux de cholestérol, ....) et d'édicter des interdictions [26], au lieu de définir des objectifs et les expliquer.

Prévention et promotion de la santé sont deux activités complémentaires mais distinctes [32]. La prévention définit un certain nombre de règles face à des risques connus (l'alcool, l'amiante). La promotion d'une culture de santé a pour but de favoriser un état d'esprit propice à l'introduction de la dimension santé dans tous les aspects de la vie quotidienne (en famille, à l'atelier, à l'école, pendant les loisirs), à côté des dimensions économiques ou culturelles. Elle doit y parvenir sans culpabiliser la population. Sinon, la pression sociale



exercée pour améliorer la santé pourrait devenir insupportable. Il ne s'agit donc pas d'imposer des règles strictes à toute la population mais d'inciter chacun à faire ce dont il est psychologiquement capable pour préserver sa santé, en l'informant, en agissant sur ses attitudes, ses croyances. Un équilibre doit être trouvé entre le souhaitable et l'acceptable ; ce juste milieu évolue en fonction de l'état d'esprit de la population et des connaissances scientifiques.

### **Prévention et société**

La prévention demande une collaboration des sciences médicales et des sciences humaines ainsi que des sphères médicale et politique ; celle-ci est parfois délicate. Les décideurs sont soumis à la pression du public et donc influencés par la perception des risques. Ils sont tentés de médicaliser les difficultés car ce qui est médical n'est plus social et politique ; mais l'affaire du sang contaminé a montré les limites de cette attitude. Les médecins ont, inversement, tendance à négliger la perception sociale des risques pour ne considérer que les données objectives et ils luttent contre les sur- ou sous-estimations [156, 157, 159, 160, 163]. La prévention relève donc de conciliations entre les aspects techniques et politiques.

Depuis que la prévention vise à modifier les comportements humains, on suspecte le corps médical et l'administration de vouloir empiéter sur la liberté individuelle et de restreindre le plaisir de vivre au nom de la santé. Inversement, la liberté, la recherche du plaisir, sont exploitées par des intérêts économiques et des publicités font la promotion d'habitudes nocives pour la santé (cigarettes, alcool, vitesse, etc.). Les comportements individuels sont le fruit des influences contradictoires auxquelles les individus ont été exposés. La prévention demande à la fois un effort de l'individu pour qu'il renonce à des habitudes nuisibles à la santé et une action de la puissance publique. Celle-ci a pour but d'informer et motiver les individus mais aussi de les protéger contre les manipulations de ceux qui tentent de les influencer pour vendre des produits, ou pour utiliser les peurs concernant leur santé à des fins politiques. Les pressions de coalitions d'intérêts particuliers s'exercent également sur les structures étatiques et peuvent conduire à des renoncements progressifs (« buvettes sportives »). La mise en place d'organismes techniques (les agences, le Haut Comité de la Santé Publique) peut limiter la portée de ces pressions, à condition qu'ils n'apparaissent pas comme une émanation du pouvoir politique ; il faut donc veiller à ce que la nomination des membres de ces organismes soit fondée uniquement sur la compétence. De toute façon, il faut insister sur la nécessité de contre-pouvoirs libres de toute attache avec les décideurs, capables à la fois de proposer des solutions et de juger les résultats des actions entreprises.

## Les maladies et les décès évitables

### **La situation en France est très contrastée** [6, 13, 19, 20, 30]

Nous occupons une place d'excellence en ce qui concerne l'espérance de vie à la naissance chez les femmes et l'espérance de vie dans les deux sexes après 65 ans est la meilleure en Europe ; 14 ans pour les hommes, 20 ans pour les femmes. Mais ces bons résultats résultent du mode de vie d'il y a plusieurs décennies. De plus, ils ne doivent pas cacher des **inégalités importantes : l'écart moyen de vie entre les hommes et les femmes est de 7,5 ans au profit de celles-ci, il est de 8 années entre les ouvriers non qualifiés et les cadres supérieurs**, de 5 ans entre les hommes des régions Nord-Pas-de-Calais et Midi-Pyrénées [13, 30].

**La surmortalité masculine prématurée (avant 65 ans) est importante** [13, 19, 20] ; **cinq facteurs sont à son origine : tabac, alcool, accidents, suicides et affections liées à l'obésité et la sédentarité**. Ces faits, dénoncés depuis longtemps, n'ont pas suscité de réactions efficaces. L'analyse des données épidémiologiques, par tranche d'âge, et les comparaisons internationales aident à hiérarchiser les actions possibles.

### **La mortalité au cours de la première année**

Elle a considérablement baissé (de 180 p. mille en 1900 à 4,8 p. mille naissances vivantes en 2000), grâce à l'élévation du niveau de vie et aux progrès médicaux. Cependant la *mortalité périnatale* (morts-nés + décès dès la 1<sup>er</sup> semaine de vie) pourrait être abaissée en améliorant l'infrastructure humaine et matérielle des maternités, ce qui, en pratique, revient à fermer les maternités où le nombre d'accouchements annuels est trop faible. Cette mesure qui se heurte à des réticences de la population réduirait également la *mortalité maternelle* qui est actuellement la plus élevée de l'Union européenne [6]. Il faut au minimum éviter que les femmes ayant des grossesses à risque n'accouchent pas dans ces petites maternités.

*Le dépistage néonatal* de certaines affections est actuellement systématique. Il apporte un bénéfice direct à des enfants qui ne sont pas encore malades et prévient l'apparition de plusieurs affections (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, etc.). Chaque année, environ 250 nouveau-nés sont ainsi dépistés et traités. Malgré les questions d'éthique soulevées, certaines maladies candidates ne sont pas retenues car trop peu fréquentes (leucinose (1/200 000), galactosémie (1/60 000), peu graves (histidinémie), non traitables (myopathie), de détection difficile (nombreux faux-positifs) et très coûteuses (homocystinurie, hyperammoniémie) [73].

La surveillance de la croissance et du développement de l'enfant entre 0 et 5 ans est organisée depuis l'ordonnance de 1975, créant la Protection Maternelle

et Infantile (PMI) et la médecine scolaire, et prévoyant de nombreux examens systématiques entre 0 et 6 ans [72]. Depuis 1970 trois de ces examens à la naissance, à 9 et 24 mois, donnent lieu à un certificat médical obligatoire [82]. Ces bilans se poursuivent par celui réalisé à 3 ou 4 ans en maternelle par la PMI, puis à 5 ou 6 ans par la médecine scolaire (théoriquement obligatoire mais dont l'exhaustivité laisse à désirer). D'autres examens devraient poursuivre cette surveillance. L'efficacité de ces examens pourrait être améliorée par des recherches opérationnelles (fiabilité des techniques) et le rôle des Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) devrait être précisé.

Mais ces examens dépistent peu les *troubles mentaux ou comportementaux* qui conduiront aux échecs scolaires, à la violence, aux conduites addictives [89, 90]. Or ce devrait être un objectif primordial.

Entre 1 et 14 ans on a enregistré 1 900 décès en 1997, bon résultat par rapport à 1990 où les chiffres étaient supérieurs de 25 % ; cette baisse est notamment la conséquence d'un progrès dans le traitement des tumeurs chez l'enfant. Malgré leur décroissance, les accidents sont actuellement la principale cause de décès [195-197].

### ***La tranche d'âge 15-40 ans***

C'est la période de la vie où les comportements individuels et collectifs font le lit de la pathologie à venir. Les morts violentes : accidents et suicides [67] causent une surmortalité masculine (d'environ + 50 %) par rapport aux autres pays industrialisés [13]. La position de la France en Europe sur ce point est mauvaise depuis les années 1970.

### ***Entre 40 et 64 ans***

C'est la période de la vie où se développent les conséquences des comportements. La mortalité masculine, en France, est alors de 50 % supérieure à la moyenne de celle des autres pays industrialisés [6, 13]. Les tumeurs occupent la première place dans les 2 sexes, elles causent environ la moitié des décès. Or chez l'homme, plus de 60 % de celles-ci seraient évitables : 90 % des cancers du poumon (tabac), 90 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (tabac + alcool), un tiers des cancers de la vessie, des cancers du côlon-rectum (surpoids et obésité, sédentarité, excès de graisses d'origine animale), environ 40 % des cancers de l'estomac (excès de sel, d'alcool, de charcuterie, insuffisance de fruits et légumes, tabac).

Chez les femmes, bien qu'aujourd'hui seulement 5 % des cancers soient dus au tabac et à l'alcool, la progression rapide de l'incidence du cancer du poumon est inquiétante pour l'avenir. Le cancer du sein est de loin le plus fréquent [13], environ 10 % d'entre eux pourraient être évités (une consommation d'alcool supérieure à 20 g/j favorise le cancer du sein ; le surpoids et l'obésité seraient

à l'origine d'environ 15 % des cancers survenant après la ménopause). Le cancer colorectal est fréquent dans les deux sexes avec les mêmes facteurs de risques, la fréquence des cancers de l'estomac a fortement baissé dans les deux sexes mais il ne faut pas relâcher les efforts. Le cancer du col utérin est dû au virus papilloma, mais tant qu'il n'existera pas de vaccin, la prophylaxie sera difficile car ce virus est très répandu. Pour ce cancer, la méthode la plus efficace pour réduire la mortalité est le dépistage systématique. Environ 20 % des cancers du corps utérin (endomètre) pourraient être évités en réduisant le surpoids et la sédentarité [102, 103]. Chez la femme, comme chez l'homme, une nourriture insuffisamment riche en fruits et en légumes favorise la fréquence des cancers épithéliaux [13, 102-104].

Les morts violentes causent, dans cette tranche d'âge, environ 10 % de la mortalité. La fréquence des suicides est particulièrement élevée en France [51] ; 70 % d'entre eux surviennent chez les hommes et leur fréquence varie notablement selon les régions. L'alcoolisme et la santé mentale semblent jouer un rôle majeur. L'abus de certains médicaments psychotropes peut y contribuer (la France est le pays du monde où leur consommation est la plus élevée).

Les maladies cardiovasculaires (conséquences de la maladie athéromateuse) sont une autre grande cause de mortalité. Au cours des 20 dernières années, la France a, comme les autres pays, enregistré une baisse notable de l'incidence de cette pathologie (moins 20 % chez les hommes, moins 30 % chez les femmes). Il en est de même pour les accidents vasculaires cérébraux. Ces bons résultats sont imputables à une meilleure prise en charge médicale de l'hypertension artérielle, des désordres lipidiques et des accidents coronariens aigus [26]. La mortalité par cardiopathie ischémique est, en France, nettement inférieure à celle des autres pays de l'Union européenne. Pour autant on pourrait encore progresser. Prévenir, en matière de maladie athéromateuse, c'est agir sans attendre les accidents qui surviennent après 40 ans. Les facteurs de risques sont connus : prédispositions génétiques et dyslipémies, qui devraient être recherchées dès l'âge de 20 ans [1, 16], mauvais équilibres alimentaires, tabagisme, sédentarité, obésité [18]... La prévention doit commencer dès l'enfance et l'adolescence de façon à éviter les mauvaises habitudes. Un phénomène inquiétant est l'augmentation du nombre des obèses et la tendance au surpoids chez les adolescents et les jeunes adultes [101, 105].

La fréquence des accidents du travail et des maladies professionnelles est mal connue. La surveillance systématique s'arrête généralement à la fin de l'activité professionnelle, soit entre 55 et 60 ans, ce qui handicape l'estimation des risques.

### **Après 65 ans**

Age où l'organisme est de plus en plus fragile, la France se caractérise par des taux de mortalité et de morbidité remarquablement bas, inférieurs à ceux des

pays voisins, malgré les conséquences de l'alcoolisme et du tabagisme qui continuent à se faire sentir. Ceci témoigne en faveur de la qualité des soins médicaux, de l'alimentation et de l'environnement, mais pourrait aussi être dû, en partie, à la sélection provoquée par la forte mortalité prématurée.

Dans cette tranche d'âge, les cancers deviennent de plus en plus fréquents mais les maladies cardiovasculaires sont la cause majeure de mortalité (utilité d'une surveillance régulière de la pression artérielle). Chez les femmes, le dépistage des cancers du sein et du col doit se poursuivre jusqu'à environ 70 ans. Chez l'homme, la fréquence des cancers de la prostate croît avec l'âge et ceux-ci deviennent, chez l'homme âgé, le cancer le plus fréquent. Bien que l'incidence de ce cancer paraisse influencée par des facteurs alimentaires et le surpoids, on ne peut pas encore faire de recommandations spécifiques. En raison de leur évolutivité fréquemment très lente, la mise en œuvre d'un dépistage systématique reste discutée car, en faisant traiter des cancers peu évolutifs, le dépistage par dosage du PSA pourrait être plus nuisible qu'utile. Il faut attendre les résultats des grandes études en cours pour définir une politique ; en attendant, il faut informer la population masculine pour que celle-ci consulte devant tout symptôme suspect.

### ***L'inégalité devant la santé liée au niveau socio-économique***

Elle nécessite des mesures spécifiques [34, 36, 37]. Elle est observée dans tous les pays industrialisés [33]. Les comparaisons entre les pays montrent que la santé est meilleure dans ceux où le revenu est le plus élevé ; cependant, à revenu égal par habitant, il existe des variations considérables (les petits pays sont favorisés car l'obtention d'un consensus est plus aisée). La France est, en moyenne, relativement bien placée, ce qui ne justifie en rien une autosatisfaction et, au contraire, doit inviter à agir car il y existe de fortes inégalités d'espérance de vie [19, 20, 30].

Dans tous les pays, le niveau d'éducation et le niveau socioprofessionnel sont très corrélés, il est donc difficile de distinguer leurs rôles respectifs. Plusieurs hypothèses ont été faites pour expliquer ces inégalités :

- le tabagisme, l'alcoolisme, l'obésité, ainsi que les accidents et les suicides sont d'autant plus fréquents et graves que le revenu (et le niveau d'éducation) est moins élevé. Les campagnes d'information accentuent ces inégalités car les personnes ayant le niveau d'instruction le plus élevé réagissent mieux et changent plus fréquemment de comportement ;
- une vie plus confortable réduit les agressions (physiques ou psychiques) auxquelles toute personne est soumise. Les personnes ayant le plus haut niveau d'instruction sont moins exposées aux maladies professionnelles ou aux accidents du travail. Cependant on a fait remarquer que certaines des professions où la longévité est la plus grande (enseignants par exemple) n'ont pas un revenu élevé. De plus, la pénibilité du travail n'explique pas le

moins bon état sanitaire de l'épouse et des enfants, qui est cependant fortement corrélé avec celui de l'époux [13] ;

- une des origines de la moindre longévité des hommes que des femmes réside dans une moins bonne utilisation du système de soins, une moindre attention accordée à la santé, des consultations plus tardives. Les femmes, plus vigilantes, consultent plus tôt. De même, les personnes les plus instruites consultent également plus précocement et à meilleur escient ;
- diverses enquêtes épidémiologiques montrent une liaison entre l'intérêt qu'on porte à son travail et celui porté à son existence et à sa santé. L'envie de vivre, l'épanouissement, qui résultent d'un métier intéressant favorisent ainsi la santé et inversement, la précarité et la sous-éducation la pénalisent. Plusieurs données suggèrent que la souffrance psychique, souvent liée à des facteurs sociaux [35], a une forte incidence sur plusieurs affections. Ceci mériterait davantage de recherches.

Quelle que soit l'interprétation retenue, une conclusion s'impose : la meilleure façon de réduire les inégalités est de développer non seulement l'instruction (acquisition des connaissances) mais aussi l'éducation (capacité à mettre en œuvre ses connaissances) [86].

### **Réactualisation des objectifs généraux**

En France, ni misérabilisme, ni triomphalisme ne sont justifiés. La situation pour les maladies cardiovasculaires dans les deux sexes [26] et pour presque toutes les affections chez les femmes, est excellente ce qui montre que le système de soin et les conseils individuels donnés par les médecins sont efficaces, sans sous-estimer les facteurs en rapport avec le développement social. En revanche, chez les hommes, la fréquence des accidents et des maladies provoqués par le mode de vie montre qu'un effort pour modifier les comportements est impératif.

L'influence, sur la santé, du niveau socioprofessionnel et des facteurs sociaux suggère le rôle primordial de l'éducation sans laquelle il n'y a pas de prévention efficace [13]. La qualité de la santé varie selon les régions et, dans l'ensemble, est meilleure dans le Sud de la France que dans le Nord [30] ce qui confirme l'influence de facteurs socioculturels et du niveau d'instruction. Les données suggèrent que les régions les plus dynamiques sur le plan économique sont celles où la santé est la meilleure [30]. Ce même phénomène s'observe d'ailleurs lors des comparaisons internationales : ainsi des pays comme la Finlande ou la Suède où le niveau de santé est très performant sont aussi des pays innovants et dynamiques. Education, santé physique, santé mentale et innovation économique vont de pair. Le rôle des facteurs sociaux dans les comportements à risque ne doit pas être sous-estimé.

Les plus grands facteurs de risque sont liés aux **habitudes qui se manifestent pendant l'adolescence qui sont elles-mêmes le fruit du vécu de la petite enfance**. L'enfance a donc un poids essentiel sur l'histoire sanitaire d'un individu et doit faire l'objet d'une attention particulière.

Il faut rapprocher le sanitaire et le médico-social. L'absence d'une coopération suffisante entre ces deux approches diminue l'efficacité globale ; on le voit bien, par exemple, pour la politique de santé dans les villes ou la crise de la jeunesse.

### **Aspects économiques**

La prévention accroît la durée et la qualité de vie, mais celle-ci aura toujours un terme. En évitant certaines maladies, elle permet l'émergence d'autres affections survenant à un âge plus avancé, par exemple la victoire sur les maladies infectieuses a augmenté le nombre des cancers. Ainsi la prévention ne permet pas toujours de faire des économies, ce n'est d'ailleurs pas son but.

En revanche, en prévention, comme dans tous les domaines de la santé, on ne peut pas faire abstraction du coût financier et il est justifié de comparer les coûts d'une année de vie gagnée avec les différents types de soins ou de prévention. La loi du rendement décroissant enseigne que l'intervention sera d'autant plus efficace qu'elle s'adresse à un toxique plus répandu ou dont la concentration est plus élevée (nous y reviendrons à propos du plomb). On dit parfois que la dépense ne compte pas pour épargner des vies humaines, cela serait souhaitable mais c'est impossible et la fréquentation des hôpitaux montre la nécessité de faire des choix tenant compte des aspects économiques. Ceci s'applique aussi à la prévention puisque les moyens disponibles seront toujours inférieurs à ceux qui seraient nécessaires pour entreprendre toutes les actions souhaitables. Cependant le souci d'optimiser les dépenses en fonction du rapport coût/efficacité peut entrer en opposition avec d'autres considérations telles que, chez les décideurs, la peur de sanctions judiciaires et de procès ou l'incompréhension, par l'opinion publique, de la non mise en œuvre d'une technique susceptible d'épargner quelques vies, même si le prix en est extrêmement élevé. Un exemple est celui de la décision prise en 2000, pour augmenter la sécurité transfusionnelle, de faire outre le test Elisa, des examens P.C.R. du virus de l'hépatite C [38, 178]. En raison de la cherté de ces tests et du petit nombre de vies épargnées, le coût par année potentielle de vie gagnée sera d'environ 100 millions € (il est supérieur encore pour la prévention de l'encéphalite spongiforme transmissible (EST) pour un bénéfice aléatoire ou dans la prévention de certains risques industriels, alors qu'en médecine de soins il varie entre 3 000 et 30 000 € et que, dans la lutte contre le tabagisme, il est inférieur à 1 500 €) [190]. Cette décision, prise contre l'avis des experts, montre la priorité qui peut être donnée à la sécurité sanitaire (dans un contexte politique à vrai dire particulier, au moment de la comparution de trois ministres

devant la Cour de justice et en raison du prestige des nouvelles techniques) et souligne la nécessité de critères de décision [38]. **Il serait hautement souhaitable, afin d'optimiser les dépenses, que les études coût/efficacité comparant l'investissement nécessaire pour obtenir un résultat favorable (décès ou infirmité évité) soient discutées avant toute décision** [156, 177], par exemple dans les expertises de santé publique [38] et dans le cadre d'une rationalisation des choix budgétaires.

Les études coût/bénéfices sont plus difficiles à réaliser car sujettes à des évaluations contestables comme celui du prix de la vie humaine. Les études coût/utilité ajoutent à la complexité des études coûts/bénéfices une pondération en fonction des choix des malades ou des personnes concernés ainsi que des perceptions du public.

Les études économiques peuvent cependant faire l'objet d'utilisations perverses car l'optimum économique est, à l'évidence, la mort la veille de la retraite, résultat que l'industrie du tabac porte au crédit du tabagisme. En fait l'objectif est de maintenir le plus longtemps possible le meilleur état de santé individuel et collectif. **Obtenir la meilleure prévention avec les moyens financiers disponibles est un objectif important** et ce sont les études coût/efficacité qui permettent d'y parvenir.

## ANALYSE SECTORIELLE DES OBJECTIFS

### Maladies infectieuses

Depuis un siècle les maladies infectieuses ont fortement régressé dans les pays industrialisés grâce à l'hygiène, aux vaccins et enfin aux antibiotiques. Mais de nouveaux agents essentiellement viraux, apparaissent constamment. La moindre fréquence des maladies infectieuses a entraîné un moindre respect des règles d'hygiène ; les résistances des bactéries aux antibiotiques se sont développées, en particulier en France où leur usage a souvent été excessif. Enfin, le nombre de sujets immunodéficients, donc moins résistants aux infections, a augmenté en raison même des succès de la médecine : personnes âgées ou atteintes d'affections causant une immunodépression (greffe d'organe, sida, chimiothérapies, etc.) ou en état de moindre résistance (immigrés récents, sujets en état de précarité). De nouvelles menaces sont ainsi apparues dont les unes posent de graves problèmes de santé publique (hépatites virales et sida) et les autres suscitent des angoisses bien que leur incidence soit relativement faible et ait plutôt tendance à diminuer (mortalité due aux infections d'origine alimentaire, telles que les listérioses, aux légionelloses, aux fièvres hémorragiques). La réémergence de la tuberculose constitue une menace sérieuse (8 à 10 000 nouveaux cas/an et un millier de décès). Elle atteint préférentiellement les immunodéprimés (sida, etc.) et les immigrés



récents. Les voyages dans les pays en développement expliquent l'apparition en France d'un petit nombre de maladies exotiques comme le paludisme et certaines fièvres. Nous examinerons en 2.4.3. les infections d'origine alimentaire. Enfin les maladies nosocomiales constituent un risque très grave [41] et on leur attribue environ 12 000 décès/an. Il faudrait à l'aide de comparaisons tenant compte de l'âge du sujet et des facteurs d'immunodépression, entre les établissements en France et lors d'études internationales, préciser les actions qui pourraient être entreprises pour en limiter le nombre (formation initiale et continue du personnel de santé, comités d'hygiène intra-hospitaliers, ...), tout en évitant que la peur de sanctions financières et disciplinaires ne conduisent certains établissements hospitaliers à dissimuler des cas.

### ***Surveillance épidémiologique***

Elle a pour objet d'apprécier l'incidence des différentes affections, d'évaluer les actions prophylactiques et d'activer un système d'alarme. Cette surveillance repose actuellement sur un trépied : déclaration obligatoire, centres nationaux de référence, réseaux d'alerte professionnels. Ce système est coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire. D'importants progrès ont été obtenus mais le système présente des faiblesses. Ainsi, la déclaration obligatoire tend à devenir un vœu pieux et le suivi de l'infection au VIH a, pendant quelques années, laissé à désirer.

### ***La prophylaxie par vaccination***

Elle est dans l'ensemble satisfaisante, mais pose néanmoins plusieurs questions [42]. Par exemple la couverture encore insuffisante de la vaccination antirougeoleuse (80 %) est à l'origine d'un recul de l'âge moyen de la maladie et d'une augmentation notable de la morbidité (et de la gravité) parmi les adolescents et les adultes jeunes. Il en va de même pour la rubéole (ce qui est grave pour les femmes enceintes) tandis que la coqueluche connaît une résurgence notable. On peut redouter avec la fin du service national une chute de l'immunisation antitétanique, donc une augmentation du nombre de cas. Les rappels de vaccination sont insuffisants, en particulier chez les personnes âgées.

### ***Le sida et les maladies sexuellement transmissibles (MST) représentent un problème grave***

Du début de l'épidémie jusqu'en 1997 environ 50 000 cas de sida ont été déclarés en France avec environ 60 % de décès. La prévalence de la séropositivité au VIH après avoir baissé jusqu'en 1998 tend à augmenter de nouveau [43, 49]. Il semblerait qu'environ 110 000 personnes soient atteintes dont au moins 30 000 ne seraient pas prises en charge. Les groupes homosexuels et bisexuels représentent 40 à 60 % des séropositifs, les hété-

rosexuels 20 à 40 %, les toxicomanes 8 à 15 %. La France semble être l'un des quatre pays européens (avec l'Espagne, le Portugal et l'Italie) où la positivité au VIH est la plus élevée [6], notamment en Ile-de-France et PACA. Depuis 1996, les nouvelles thérapeutiques ont entraîné une prolongation importante de la vie et une baisse de la mortalité (actuellement environ 500 décès par an), mais ce progrès a conduit à un relâchement de la prophylaxie (rapports sexuels non protégés). Parmi les cas les plus récents (2001), plus de trois malades sur quatre n'avaient pas bénéficié d'un traitement anti-rétroviral précurseur, car ils avaient découvert leur séropositivité en même temps que le sida [49]. On peut craindre un relâchement des comportements de prévention parmi les homosexuels et les populations d'origine étrangère [49]. Certains groupes marginaux observent mal les mesures prophylactiques. Ceci montre qu'il est insuffisant de fonder la prévention sur des instruments (le préservatif ou l'échange de seringues) ; il faut s'interroger sur les obstacles sociaux, culturels et psychologiques qui s'opposent à leur usage et promouvoir le désir de préserver sa santé.

La contamination hétérosexuelle est favorisée par certaines pratiques sexuelles (rapports par voie anale) et l'existence de MST. Elle frappe particulièrement des populations défavorisées et il faudrait effectuer des recherches pour analyser l'origine de ces cas et déterminer le nombre de ceux contractés en France et hors de France afin d'adapter la prophylaxie [40].

La recrudescence des MST, notamment la syphilis [44], suggère que de nombreuses personnes ne se protègent pas [44, 46-48, 50]. Or ces maladies ont leur gravité propre en raison de leurs séquelles : stérilité féminine et accroissement de la fréquence des grossesses extra-utérines. De plus l'absence de protection favorise, chez les sujets non vaccinés, la transmission de l'hépatite B dont la fréquence devrait augmenter considérablement pour représenter à terme, selon l'OMS, une des premières causes de mortalité dans le monde. Il faudrait donc réactiver les consignes concernant les MST (information, dépistage selon les habitudes suivies pour les maladies vénériennes, prises en charge par les dispensaires antivénériens, recherche des contamineurs, etc.) et abaisser le prix des préservatifs grâce à une limitation des taxes. Parallèlement, les professionnels de santé doivent être re-motivés et intervenir en diffusant à tous les niveaux les messages élémentaires de prophylaxie [45]. Enfin, il serait souhaitable de coordonner l'action contre les MST, qui dépend des départements, et celle contre le sida qui relève de l'Etat.

## **Les drogues licites et illicites**

### *Tabac*

Le tabac est, en France, comme dans le monde, la cause la plus importante de maladies et de décès évitables ; lutter contre lui est donc l'action susceptible

d'avoir le plus grand impact sur la santé [155]. Le tabac est une cause majeure d'affections pulmonaires et cardiovasculaires ainsi que de cancers ; il entraîne en France, chaque année, plus de 60 000 décès dont 55 000 chez les hommes et 5 000 chez les femmes.

Le risque tabagique est influencé par la quantité de tabac consommée et surtout par la durée du tabagisme, donc par l'âge de début. Tous les produits dérivés du tabac ont des effets néfastes pour la santé, c'est pourquoi les mentions *light* ou *ultra light* qui rassuraient indûment les consommateurs ont été interdites dans l'Union européenne.

De 18 ans à 24 ans, les Français des deux sexes sont ceux qui fument le plus dans l'Union européenne (environ 50 % contre 18 % en Finlande et en Suède). Pour l'ensemble des sujets de plus de 15 ans, la France se situe en deuxième position, derrière la Grèce et devant l'Espagne. On observe, de plus, l'influence des facteurs sociaux (état matrimonial : les célibataires et les divorcés fument plus que ceux vivant en couple) et du niveau d'éducation.

De 1994 à 1998 les cancers liés à la consommation de tabac (35 000 cas) ont légèrement diminué chez les hommes et progressé chez les femmes : + 20 % pour les cancers du poumon (+ 43 % entre 25 et 44 ans) et + 8 % pour ceux de la sphère ORL [19, 20, 109]. Si le taux actuel du tabagisme féminin subsistait, on assisterait à une augmentation massive des effets néfastes du tabac qui deviendraient aussi fréquents que chez les hommes. L'association tabac et pilule contraceptive accroît considérablement le risque vasculaire. **Parmi les femmes enceintes de 25 à 35 ans, on compte 29 % de fumeuses malgré les risques encourus par le futur bébé**, or ce pourcentage était de 10 % en 1970 [129]. A peine un tiers des femmes fumeuses parviennent à s'abstenir de fumer pendant leur grossesse et ce pourcentage est plus faible dans les catégories socio-économiques défavorisées [119]. Le tabagisme de la femme enceinte est un problème majeur car il a des conséquences graves : petit poids à la naissance, prématurité, etc. [108, 139]. Après la naissance, *le tabagisme passif* (la fumée des autres) entraîne comme conséquences : syndrome de mort subite du nourrisson, asthme, bronchiolites, rhinopharyngites, otites, retard staturo-pondéral [108]. Ces affections causent quelques centaines de décès et peuvent contribuer au retard scolaire. Le tabagisme passif cause chez les adultes (conjointes des fumeurs et personnes travaillant avec des fumeurs dans des milieux clos) des insuffisances respiratoires et des maladies cardiovasculaires (environ 2 500 à 3 000 décès annuels, dont plus d'une centaine par cancer du poumon) [108, 139].

La découverte des effets nocifs du tabac en 1950 n'a ralenti que temporairement la croissance de sa consommation, qui a doublé de 1950 à 1975 [155]. A cette date, un petit groupe de cancérologues a demandé à M<sup>me</sup> S. Veil, ministre de la Santé, une action de l'Etat. La loi votée en 1976 était excellente, elle a sensibilisé l'opinion et stabilisé la consommation mais elle ne l'a pas fait baisser

car les principales dispositions de la loi ont été tournées : ainsi la publicité ayant été interdite, on lui avait substitué une publicité pour des allumettes portant le nom et le logo des marques de cigarettes. La lutte contre le tabac est repartie sous la pression de quelques médecins et a abouti à la loi Evin qui, en 1991, a exclu le tabac de l'indice des prix (permettant l'augmentation rapide du prix), interdit toute publicité et prescrit une protection des non-fumeurs. La consommation du tabac a baissé de 12 % de 1991 à 1997, mais elle s'est stabilisée ensuite (la proportion de fumeurs réguliers à l'âge adulte ayant diminué chez les hommes mais augmenté chez les femmes) ; chez les jeunes, on note depuis 1998, une légère tendance à l'augmentation, surtout chez les filles malgré une bonne information sur les effets sanitaires du tabac, ce qui montre que la peur du risque ne contrebalance pas l'image restée valorisante du tabac chez les jeunes (association avec l'âge adulte, le défi, la rébellion). Les causes de la stagnation actuelle sont multiples :

- *le prix* n'a augmenté que de façon minime depuis 1997 (environ 3 %/an en francs constants) ce qui est trop peu pour dissuader les fumeurs. Cette défaillance de la volonté politique illustre l'absence de stratégie globale à long terme ;
- *une promotion* extrêmement active et à laquelle l'industrie du tabac consacre en France 150 millions €/an a remplacé la publicité directe et indirecte. Il est difficile de lutter contre elle en l'état actuel du dispositif juridique et de l'absence pratique de sanction. Il faudrait rechercher comment faciliter les procès contre les sociétés qui organisent cette promotion théoriquement illégale mais en fait impunie, et alerter les parquets sur la nécessité d'accélérer les procédures contre ces atteintes à la santé publique ;
- *le tabac reste omniprésent* dans la vie quotidienne ce qui banalise et justifie, aux yeux des jeunes, la cigarette. Cette omniprésence est due à la non-observation des règlements protégeant les non-fumeurs et interdisant le tabac dans les lieux publics et dans les entreprises. Or ceux-ci ne sont pas respectés en raison *de l'absence de sanctions pour les contrevenants*. Par exemple une étude récente suggère que l'on fume ouvertement dans 2/3 des lycées publics et un tiers des lycées privés. L'absence de coordination entre ministère de la santé et ministère de la justice explique que les parquets ne se soient pas intéressés aux contraventions tandis que les ambiguïtés de la loi ont eu comme conséquences que les inspecteurs du travail n'aient pas agi pour faire respecter la loi. Le vote d'une loi excellente, dont l'un des objectifs était d'éviter l'exemplarité, a eu peu d'effets car on n'y a pas associé de dispositifs assurant son respect. *La volonté politique a manqué* [32]. Les données montrent que de nombreux responsables (directeurs d'établissements scolaires ou hôpitaux, chefs d'entreprises, restaurateurs) ont délibérément choisi de ne rien faire afin de préserver leur tranquillité, sachant que cette carence ne leur vaudrait aucun reproche. De

plus, les modèles dont le comportement influence l'esprit des jeunes (les vedettes des films [154] et la télévision, les médecins, les enseignants et les parents eux-mêmes) n'ont pas pris conscience de leurs responsabilités et continuent, par leur attitude, à inciter les jeunes à fumer.

Alors que d'autres pays obtenaient de meilleurs résultats, le demi-échec actuel de la lutte anti-tabac est donc le résultat d'un manque de continuité et de globalité dans la politique [116, 122, 129]. Il faut définir une stratégie à long terme aidant les fumeurs à s'arrêter de fumer et dissuadant les jeunes de commencer. Ceci ne sera obtenu que si la société française prend conscience de la gravité du tabagisme et se mobilise [129]. Il faut montrer que fumer est un geste anormal, voire asocial et donner des adolescents non-fumeurs l'image qui ressort des statistiques : celle de jeunes responsables, capables de maîtriser leurs pulsions, refusant l'esclavage et ne se laissant pas manipuler. Le succès viendra d'une politique associant promotion de la santé, dévaluation de l'image du fumeur et respect des lois grâce à des sanctions dissuasives. On doit jouer sur les prix et l'éducation à la santé à l'école et surtout lutter contre l'omniprésence du tabac dans la vie quotidienne, la télévision, les films. Le nécessaire changement de mentalité vis-à-vis du tabac ne sera obtenu qu'au prix d'interventions adaptées à l'âge et aux caractéristiques psychosociales et culturelles de ceux que l'on cherche à libérer ou à protéger du tabagisme. On ne parle pas de la même façon à une femme enceinte chez qui l'abstinence est impérative et urgente et à une personne de 60 ans qui a fumé toute sa vie. Une politique au long cours exige la mobilisation et la coordination de l'ensemble des structures institutionnelles et associatives impliquées sur le terrain dans la lutte contre le tabagisme, depuis l'élaboration des stratégies jusqu'à leur application pratique, dans une démarche cohérente et dynamique fondée sur des études pilotes [111, 124]. Cette entreprise requiert un changement de la représentation du tabagisme et une « dénormalisation » du tabac.

### *Alcool*

Il y a en France environ cinq millions de personnes dont la consommation d'alcool est à risque et deux millions d'alcoolodépendants. Avec 40 000 décès par an, dont 23 000 de maladies qui lui sont directement attribuables, la mortalité liée à la consommation d'alcool reste en France l'une des plus élevées au monde et représente la deuxième cause de mortalité prématurée, après le tabac, malgré une diminution régulière de la consommation depuis cinquante ans [130, 140]. Il faut ajouter que si une consommation de deux verres par jour (20g/j) est acceptable, elle ne peut être conseillée car dans les enquêtes épidémiologiques la mortalité totale augmente au-delà de cette limite chez l'homme et chez la femme, tandis qu'un risque, certes minime, subsiste au-dessous chez des sujets particulièrement vulnérables. En effet, on ne peut ignorer les susceptibilités individuelles. En France, « moins c'est mieux » reste

une maxime d'actualité. La décroissance de consommation s'est malheureusement accompagnée en France du remplacement de la consommation journalière, au cours des repas, par un mode aigu, toxicomane, de fin de semaine, notamment chez les jeunes et les adolescents [123, 125]. Produit de plaisir et festif, l'alcool est accepté et même intégré dans notre mode de vie ; la levée d'inhibition et la perte de contrôle qu'il provoque induisent ainsi des violences en milieu familial, professionnel et public qui conduisent fréquemment au suicide, au crime et aux accidents ainsi qu'à la désocialisation par le divorce, le chômage ou l'emprisonnement.

La prévention de l'alcoolisation en France se heurte à de puissants intérêts économiques et aux pesanteurs socioculturelles d'un vieux pays viticole où le pouvoir a toujours balancé entre laxisme et répression, faisant de ce thème de prévention celui qui a toujours ligué contre lui le plus grand nombre d'intérêts particuliers [133, 138, 152]. Les intérêts économiques liés à la production viticole tendent aujourd'hui à être remplacés par de puissants lobbies industriels qui, liés aux milieux publicitaires, se sont opposés avec efficacité aux tentatives, souvent modestes, de prévention. C'est ainsi que le versant alcool de la loi Evin du 10 janvier 1991 a été réduit à néant au travers de retouches successives qui font que l'alcool continue à être promu à la radio et par affichage.

Ce laxisme grandissant accompagne une évolution du système d'accueil de l'alcoolique et des personnes ayant des difficultés avec l'alcool. En effet, sous la pression des faits [127], la mission curative l'emporte désormais sur la mission de prévention. Les Centres de Cure Ambulatoire en Alcoolologie, pris en charge par l'assurance maladie, ont succédé depuis 1998 aux Centres d'Hygiène Alimentaire et d'Alcoolologie qui étaient financés par l'Etat depuis 1983. La mission préventive, et son financement, sont réduits aujourd'hui au minimum [128]. Le problème de la prévention secondaire doit donc être complètement repensé.

Dans le même temps, le Haut Comité d'Etudes et d'Information sur l'Alcoolisme créé en 1954 auprès du Premier ministre a été rattaché auprès du Ministre en charge de la santé en 1986, pour disparaître avec la création du Haut Comité de la Santé Publique en 1992. La mission interministérielle n'est réapparue qu'en 1999, au sein de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) qui n'est chargée, qu'entre autres, de l'alcool.

Les industriels de l'alcool ont poussé leur avantage en finançant un organisme de recherche (l'IREB) et une association (Entreprise et Prévention) destinée à prévenir les effets néfastes de l'alcoolisation. Ces initiatives laissent croire qu'une action est menée alors que les moyens mis en œuvre sont modestes ; elles accréditent l'idée que les intérêts industriels peuvent se confondre avec ceux de la santé publique. Ainsi les années 1990 ont été une décennie de régression en ce qui concerne la prévention des conséquences sur la santé de

l'alcoolisation. Une volonté politique prolongée est donc nécessaire pour changer l'attitude de la population. Il est proposé :

— *de réduire l'offre d'alcool* :

- par une *réduction de la production* avec orientation vers les produits de haut de gamme dont le prix élevé, bien que dissuasif, permettra le maintien du niveau de vie du producteur ;
- par la *limitation par voie législative* (taxation des boissons alcooliques au-dessus de la moyenne européenne, interdiction de vente aux mineurs appliquée dans les grandes surfaces, harmonisation de l'heure de fermeture des boîtes de nuit, interdiction de vente dans les stations services) ;
- par la *promotion de boissons sans alcool*.

— *de réglementer la publicité* en rétablissant dans sa rationalité d'origine du 10 janvier 1991 le versant alcool de la loi Evin en n'autorisant que l'information dans les médias écrits à l'exclusion de tout autre support ;

— *de prendre en compte la crise de la jeunesse ainsi que les problèmes sociaux* tels la précarité, le chômage, l'habitat, l'architecture des grands ensembles, le désarroi des jeunes et les pesanteurs socioculturelles ;

— *d'informer le public* avec un message objectif et une pédagogie dépassant une vision purement quantitative de la consommation pour aboutir à la notion de risque alcool [128]. Il conviendra donc :

- pour le public scolaire, d'intégrer les notions sur l'alcool et le risque alcool précocement dans l'enseignement primaire et secondaire en l'incluant dans un programme répétitif alimentation/nutrition et de donner aux jeunes des repères et des règles, non comme des interdits mais comme des moyens d'épanouissement ;
- pour le public adulte, de renforcer les moyens d'intervention associatif, le rôle des médias et les actions en milieu de travail et de souligner les risques pour le futur bébé de la consommation d'alcool lors de la grossesse [118].

— *de détruire les grands mythes* socioculturels alcoolophiles tels « l'alcool réchauffe » ou « l'alcool donne des forces » ;

— *de repenser la prévention secondaire* vu l'évolution des Centres d'Hygiène Alimentaire (CHA). L'orientation pourrait se faire vers un dispositif en réseau où se coordonneraient médecins généralistes, travailleurs sociaux, associations, formations spécialisées de proximité à renforcer et à soutenir. Il est capital que les médecins de famille identifient précocement le mésusage de l'alcool, coordonnent les actions et les évaluent ;

- *de promouvoir et renforcer les formations initiales et continues* des professionnels de santé (enseignement synthétique obligatoire depuis 1981, nouveau programme 2001 des études médicales), et de veiller à la formation de formateurs ;
- *de multiplier les contrôles routiers de l'alcoolémie* afin que leur probabilité devienne dissuasive, notamment pendant les week-ends et à la sortie des lieux de réunion ; *d'élargir la législation aux autres modes de locomotion* ;
- *de remettre en cohérence certains aspects législatifs et réglementaires désuets*, voire ridicules, comme l'article L. 232-2 du code du travail qui interdit l'alcool sur les lieux de travail sauf le vin, la bière, le cidre, le poiré et l'hydromel ;
- *de promouvoir et renforcer les moyens d'étude et de recherche des organismes publics (INSERM, OFDT)* car malgré l'omniprésence de l'alcool dans la société française, il persiste bien des domaines où les connaissances sont parcellaires.

Ces mesures, outre leur bénéfice pour la santé publique, auraient aussi pour intérêt de réduire les coûts sanitaires considérables induits en France par les effets néfastes de l'alcool

### ***Drogues illicites***

L'usage des drogues illicites s'est beaucoup accentué au cours de la dernière décennie, notamment en raison de l'accroissement considérable de la consommation de *cannabis* qui constitue le fait marquant. Actuellement, il y a en France dix millions de consommateurs occasionnels et 300 000 consommateurs quotidiens. Son usage à titre expérimental est devenu un comportement majoritaire chez les jeunes hommes arrivant à l'âge adulte [107, 120, 121, 142-145]. Plus inquiétante encore est l'augmentation du pourcentage de jeunes faisant un usage répété ou même intensif de cannabis : 12 % des garçons en consomment régulièrement et chez les filles la proportion d'utilisateurs a quadruplé. Ainsi la proportion de jeunes de 18 ans scolarisés consommant de façon répétée du cannabis a presque triplé chez les garçons de 1993 à 1999, pour atteindre 35 %, contre 16 % en moyenne chez les jeunes Européens. La France se place ainsi parmi les pays, où à 16 ans, les jeunes sont le plus à la recherche de sensations fortes alors qu'il y a cinq ans à peine les jeunes Français étaient dans la moyenne [114, 115]. **Cet accroissement semble lié, pour partie, à la banalisation de l'usage du cannabis dans l'opinion publique** ce qui souligne le rôle de l'attitude de l'opinion (elle-même influencée par l'attitude de certains milieux scientifiques [151], économiques et médiatiques) ; il suscite d'autant plus d'inquiétudes que cette consommation concerne des sujets de plus en plus jeunes, qu'elle est de plus en plus fréquemment associée à l'usage de tabac et/ou d'alcool (et parfois à d'autres



drogues illicites), et que certaines des préparations de cannabis actuellement utilisées sont beaucoup plus chargées en principe actif que celles en circulation autrefois [142]. Les recherches neuropharmacologiques et cliniques récentes ont fait progresser nos connaissances sur les conséquences de la consommation de cannabis et confirmé ses effets délétères, en particulier sur les comportements [131, 135]. Le rôle des drogues dans les accidents de la circulation a été mis en exergue [137, 141].

Quant aux autres *drogues illicites* 5 % des jeunes Français en ont essayé, (3 % en ce qui concerne l'ecstasy). De nouvelles drogues de synthèse sont apparues et l'usage de médicaments psychoactifs détournés de leur finalité thérapeutique s'est développé ainsi que l'utilisation simultanée de plusieurs drogues.

*L'amélioration de la prévention devrait comporter les mesures suivantes :*

- Développer l'information concernant les conséquences de la consommation de drogues sur la santé [153] en mettant l'accent sur les risques liés au cannabis et à l'extension des polyconsommations (entre drogues illicites et licites ou entre drogues illicites). Les cibles particulières de cette information devraient être :
  - les adolescents et adultes jeunes, en soulignant la perte de liberté que représente pour eux la consommation de drogues ;
  - les parents et les enseignants qui devraient disposer des informations nécessaires pour prendre une part active dans la prévention ;
  - le personnel de santé, ce qui implique d'inclure (ou développer s'il existe déjà) un enseignement spécifique sur les addictions au cours des études médicales, paramédicales et pharmaceutiques.
- Améliorer la *détection* et la *prise en charge précoce* de la consommation de drogues :
  - inclure la recherche de la consommation de drogues illicites (au même titre que celle de tabac et d'alcool) lors de la consultation du généraliste (en donnant au praticien les moyens matériels lui permettant de disposer du temps indispensable pour cet acte de prévention) ;
  - donner aux parents les conseils aptes à favoriser une recherche non culpabilisante d'une consommation de drogues devant toute modification du comportement ou du cursus scolaire d'un adolescent ;
  - développer et faire connaître des structures d'accueil médico-social susceptibles, grâce à des interventions brèves, pluridisciplinaires, de conduire à l'abandon de cette consommation au stade de l'expérimentation ;

- favoriser la collaboration entre généraliste, structures d'accueil et associations de bénévoles impliquées dans la lutte contre les toxicomanies.
- Rechercher les drogues illicites lors des *accidents* corporels (même bénins) de la circulation de même que lors des accidents du travail, donc développer les tests adéquats. Préconiser une recherche aléatoire de drogues illicites (au même titre que celle de l'alcoolémie) dès que celle-ci sera possible sur un échantillon biologique d'accès facile.
- Encourager les recherches biomédicales sur les effets sur l'organisme des diverses drogues, et de leurs associations [110, 132, 135, 136, 149, 151].  
Il convient encore de favoriser les recherches concernant les mécanismes neurobiologiques d'action des drogues, avec pour objectif la mise au point de méthodes pharmacologiques susceptibles de s'opposer à la dépendance envers les drogues illicites. Des essais cliniques contrôlés sont indispensables à cet effet.  
Quant aux indications thérapeutiques éventuelles de certaines drogues ou de leurs dérivés, elles doivent être soumises aux mêmes études et essais que ceux mis en œuvre pour tout autre médicament [137, 150].
- Utiliser tous moyens susceptibles de réduire l'offre de drogues illicites, notamment dans les établissements scolaires et lors des événements festifs collectifs (« *rave parties* »).
- Développer la *recherche* sur les facteurs psycho-sociaux conduisant à la consommation de drogues, très insuffisamment développée en France.  
Devant une utilisation des drogues illicites et licites, il faut s'interroger sur ses causes (familiales, sociales). Cette connaissance, même si elle ne suffit pas à modifier les comportements, est un préalable à une prévention efficace. L'*addictologie* doit être développée en étroite relation avec les sciences humaines et sociales.

### *En conclusion*

Tout en luttant contre l'exclusion des toxicomanes et en évitant de les stigmatiser, il faut, dans une approche pragmatique, évaluer les dangers des drogues, rechercher comment réduire ceux-ci et diminuer les addictions. Trop souvent on se focalise sur de faux problèmes pour esquiver les vrais. Ainsi, les discussions sur la dépénalisation du cannabis n'ont qu'une signification limitée puisqu'en fait la loi n'est qu'exceptionnellement mise en œuvre ; il faut craindre que les discussions autour d'un syllogisme simpliste (le cannabis n'est pas plus dangereux que le tabac, le tabac est licite donc le cannabis doit devenir licite) cache les vraies questions : quels sont les dangers du cannabis ? Que peut-on faire pour réduire sa consommation ou au moins l'empêcher de croître à un

rythme aussi rapide ? Comment la réglementer sans augmenter la criminalité <sup>1</sup> et qu'apporte dans ce domaine l'analyse des expériences faites dans différents pays européens ?

## **Accidents**

Les accidents causent en France un aussi grand nombre d'années de vie perdues que le tabac, les décès étant en plus petit nombre mais survenant plus tôt. Ils ont entraîné 850 000 séjours hospitaliers (en 1991) et 18 000 décès (en 1996). Trois paramètres doivent être considérés pour la prévention :

- le lieu (accident domestique, accident de la voie publique, à l'école etc.) ;
- l'environnement matériel responsable de l'accident ;
- la nature du dommage : plaie, brûlure, fracture, intoxication....

### ***Accidents domestiques et de la vie courante chez les jeunes (domicile, école)***

Leur fréquence a diminué de moitié depuis 1965 mais ils restent à l'origine d'environ un tiers des décès entre 0 et 15 ans, et de la moitié entre 15 et 24 ans. Ils sont plus fréquents dans les familles de faible niveau socio-économique (rôle du niveau d'instruction mais aussi coût élevé des dispositifs les plus performants, par exemple pour les sièges automobiles des jeunes enfants).

De 0 à 9 ans, les accidents de la circulation sont à l'origine de 60 % des décès accidentels. Ceux-ci ont notablement diminué mais leur incidence reste très élevée par rapport aux autres pays de l'Union européenne, malgré les progrès effectués.

La mortalité par accidents non liés à la circulation a nettement diminué. Ce sont dans l'ordre de fréquence, les noyades (15 % des décès accidentels), les chutes et les accidents provoqués par le feu. Les activités sportives et même scolaires provoquent un nombre considérable d'accident graves, parfois mortels.

Il serait indispensable de disposer d'une meilleure analyse épidémiologique des différents types d'accidents en fonction de la situation familiale et sociale, d'une meilleure déclaration des accidents non mortels, d'études sur les comportements des parents et des enfants.

Deux stratégies préventives doivent être associées [196, 197] :

- modifier les comportements (enfant, famille) pour réduire les imprudences et faire prendre conscience aux parents de leur rôle de modèle. Ceci relève de l'information et de l'éducation à la santé et à la sécurité. *L'enfant jeune*

---

1. Il faudrait analyser dans les pays où le cannabis a été mis en vente libre, l'impact de cette mesure sur la criminalité qui semble, dans certains cas, avoir augmenté.

ne perçoit pas le danger, il explore son environnement, passant rapidement à l'acte ce qui empêche souvent l'entourage d'intervenir à temps. Plus tard, s'ajoute la propension à défier, à faire ce qui est défendu ; cette situation s'aggrave chez les adolescents ;

- augmenter la sécurité de l'environnement par des normalisations et réglementations (jouets, jeux, installation électrique, emballage de sécurité, clôtures de piscine, casque pour le cycliste, etc.). Des recommandations excellentes sont faites mais leur suivi n'est généralement pas assuré. Certaines normes devraient être réglementaires et il faut faire prendre conscience aux pouvoirs publics de leur responsabilité.

Il faudrait aussi diffuser les informations et les normes en langage compréhensible par tous, susciter des partenariats au niveau local, introduire chez les enfants et les parents une culture de prévention.

*La famille* devrait tenir une place essentielle dans l'aménagement de l'environnement et dans la surveillance et l'éducation de l'enfant. Les enfants des familles défavorisées, nombreuses ou monoparentales sont plus exposés. Les parents sont souvent mal informés sur les capacités psychomotrices des enfants et leur évolution en fonction de l'âge.

Dès 11 ans, les enfants français sont victimes d'un plus grand nombre de traumatismes que les enfants du même âge des autres pays industrialisés (enquête OCDE), ce qui témoigne d'une attirance pour le risque. *Entre 15 et 19 ans, 25 % des sujets ont été victimes d'un accident au cours des douze derniers mois* : traumatismes liés aux activités sportives (31 % des cas), accidents de la circulation (18 %), accidents domestiques (17,6 %), etc.

### ***Chez les adultes et les personnes âgées***

A partir de 65 ans, la fréquence des accidents augmente rapidement. 25 % des accidents domestiques sont dus à l'alcool chez les hommes et 12 % chez les femmes. On a enregistré, en 1998, 8 000 chutes mortelles et le coût de ces accidents est extrêmement élevé.

La prévention de ces accidents devrait être fondée sur des aménagements des locaux où vivent les personnes âgées : il faudrait placer des rampes dans les escaliers, proscrire les tapis et favoriser les moquettes, introduire des tapis adhésifs dans les douches et les baignoires, éviter que le sol des salles d'eau puisse être glissant, etc. Avec des sommes relativement faibles on pourrait réduire considérablement les risques de chute.

### ***Les accidents de la circulation***

Ils sont une cause majeure de mortalité et d'infirmité et occasionnent 10 % du total des années de vie perdues. **Il est intolérable que leur fréquence soit en**

**France supérieure au double de celles du Royaume-Uni ou de la Suède et que si peu soit fait pour la réduire.** Ils causent, chaque année, environ 8 000 décès et 150 000 blessés dont 4 000 handicapés graves à vie. Ces chiffres n'ont diminué que très faiblement au cours de ces dernières années et restent très supérieurs à la moyenne de l'Union européenne surtout chez les jeunes. Par nombre d'habitant le nombre de décès est le 3<sup>e</sup> dans l'Union européenne (derrière la Grèce et le Portugal, légèrement devant l'Espagne). La mortalité routière cause 1,5 % des décès mais atteint 25 % (40 % pour les hommes) dans la tranche 15-25 ans.

On pourrait réduire cette hécatombe hebdomadaire par trois types de mesures :

- d'abord en modifiant le comportement des conducteurs qui constitue le principal problème. Au lieu de lutter sérieusement contre lui on se contente souvent d'incantations. Or la fréquence des accidents est inversement corrélée à la fréquence des contrôles sur les routes. Il serait impératif de prendre des mesures collectives (*faire respecter les limitations de vitesse, le port de la ceinture de sécurité, accentuer la lutte contre l'alcool et les drogues au volant*, ces dernières représentant après l'alcool la deuxième cause d'accidents dans plusieurs pays de l'Union européenne<sup>2</sup>. Un autre exemple de réglementation non respectée est celui du téléphone portable). Les mesures individuelles chez les conducteurs imprudents sont nécessaires (éducation civique, stages comme brancardiers dans des services d'orthopédie pour les contrevenants, etc.). *L'efficacité du système contrôle-sécurité* est faible en France, car la mentalité collective voit le gendarme comme un gêneur au lieu de le considérer comme un partenaire qui protège la population, tandis qu'elle admire l'amateur de vitesse qu'une publicité sans scrupule donne comme modèle. Les sources de cet état d'esprit mériteraient des investigations. Le respect des règles nécessite un consensus social donc une information préalable effectuée de façon appropriée, ce qui a été fait avec succès pour l'alcoolisme au volant ou la ceinture, mais peu pour la conduite sur la route. Faute de campagne à ce sujet, il existe une sous-estimation massive des risques de la vitesse dans la population française alors que celle-ci est à l'origine de 50 % des accidents et qu'une réduction de la vitesse moyenne de 5 km/h diminuerait de 24 % le nombre de décès et de 12 % le nombre de blessés. De même, les conducteurs sont

2. Les enquêtes à l'échelle de l'Union européenne montrent qu'on décèle des drogues illicites chez 15 à 20 % des conducteurs responsables d'un accident. La loi du 18 juin 1999 constitue la transposition dans la législation française de la directive européenne de juillet 1996. On peut faire deux remarques : le délai de trois ans avant la mise en application de la directive, la modestie des mesures prises par rapport à la Grande Bretagne, la Hollande et l'Allemagne puisque le dosage ne concerne que les auteurs d'accidents mortels. Il faudrait au minimum l'étendre à tous les auteurs d'accidents corporels et envisager, comme dans d'autres pays de l'U.E., des dosages systématiques combinés alcool-cannabis. Les résultats obtenus en Sarre méritent d'être pris en considération et devraient inspirer les mesures en France.

insuffisamment conscients des risques qu'ils font prendre à autrui. Or 55 % des victimes sont des passagers, 15 % des piétons, 6 % des cyclistes. Une attention insuffisante est accordée aux accidents dont sont victimes les *piétons*, à cause de leurs imprudences mais surtout de celles des automobilistes et motocyclistes. Les hommes politiques donnent souvent le mauvais exemple (amnistie). **Le manque de pugnacité du personnel politique face aux groupes de pression se manifeste à la fois lors du vote des lois et lors de leur application.**

— *L'amélioration de l'infrastructure* [194]

Elle nécessite un investissement important mais un entretien faible. Un équilibre doit être recherché entre les dispositifs destinés à ralentir la circulation pour accroître la sécurité et les risques que ces instruments de dissuasion peuvent entraîner pour les automobilistes. L'exemple des ronds-points montre que des progrès sont possibles ; mais des évaluations par des experts indépendants seraient utiles et on doit estimer le rapport coût/efficacité des différents types de travaux.

- En raison du peu d'efficacité en France de la menace, souvent théorique, de sanctions pour les infractions sur la route, on devrait recourir pour limiter les excès de vitesse et les imprudences des conducteurs, à des modifications de *la structure des véhicules*. La sécurité des véhicules a été considérablement accrue au cours des dernières décennies, mais beaucoup pourrait encore être fait (dispositif d'alerte en cas de tendance à l'endormissement et d'hypovigilance ou quand la distance avec les autres véhicules devient, compte tenu de la vitesse, inférieure à la distance de sécurité). De plus, alors que la vitesse est théoriquement limitée à 130 km/h sur les autoroutes, il est peu compréhensible qu'on laisse les industriels européens construire des voitures roulant à plus de 200 km/h et utiliser cette performance dans leur publicité. Même en cas d'accident, on ne tente pas de déterminer, pour chaque véhicule, sa vitesse moyenne lors d'un parcours sur autoroute, d'après les heures de passage aux péages (cet enregistrement pourrait être rendu systématique pour tout conducteur ayant été pris en excès de vitesse). D'autres mesures pourraient être encore plus dissuasives (enregistrement de la vitesse, comme on le fait pour les camions, ainsi que des distances entre les véhicules, etc.) [194]. De tels dispositifs seraient aisés à réaliser et les constructeurs français y seraient favorables, mais la décision doit venir de l'Union européenne, or elle se heurte aux réticences de constructeurs étrangers. Il est en tout cas impossible de continuer à assister sans réagir à ces massacres sur les routes alors que l'on sait comment les réduire. Il est impératif de proportionner la rigueur des sanctions à la gravité des faits.

Enfin, il ne faut pas ignorer le poids économique des accidents automobiles. Une étude de l'OCDE l'estimait à 2 % du PIB en moyenne. Ce chiffre est

vraisemblablement plus élevé en France. Un étude en 1995 l'avait estimé à environ 20 milliards €/an.

*En conclusion*, l'exemple des accidents illustre la nécessité d'une politique claire et d'un suivi volontariste. Il faut mettre fin à une hypocrisie collective : faire semblant d'agir et se contenter de faux-semblants. Il ne suffit pas d'édicter des règlements, il faut les faire appliquer. L'exemple de la Finlande qui en 30 ans a divisé par 4 (de 1 055 à 250) le nombre de décès sur route montre que c'est une question de volonté. Un courage politique est indispensable car il faut prendre des mesures qui, initialement au moins, peuvent être impopulaires.

## **Agents physiques et chimiques**

### *Le rayonnement solaire*

Les ultraviolets du soleil sont à la fois bénéfiques et nocifs : ils induisent la synthèse de vitamine D dans la peau, et une sensation de bien être, ils stimulent la sécrétion de nombreuses hormones. Mais à forte dose, ou intensité de dose, ils causent des lésions cutanées (coups de soleil, vieillissement de la peau) et sont à l'origine de cancers de la peau (environ 50 000 par an en France). La plupart de ceux-ci ont un pronostic favorable quand ils sont traités à temps mais d'autres, les mélanomes, sont beaucoup plus redoutables (5 000 nouveaux cas/an en France occasionnant 2 000 décès). La fréquence des mélanomes a plus que doublé depuis 20 ans, non pas, comme on le croit parfois, à cause de l'amincissement de la couche d'ozone (le flux des rayons UV à l'altitude de la mer n'a pas varié au cours de ces dernières décennies) mais à cause du mode de vie (vogue des bains de soleil et prestige du bronzage).

La *susceptibilité individuelle* varie grandement en fonction de la pigmentation de la peau et de la capacité de l'épiderme à bronzer et à s'épaissir sous l'influence des premières expositions au soleil, ce qui protège les couches profondes de la peau.

La prévention consiste à réduire la durée et l'intensité des expositions de la peau aux rayons UV (UVA et B du soleil ou émis par les lampes à bronzer). Le public se croit informé, mais en réalité, il sous-estime les effets du soleil aux périodes de forte luminosité comme le montre le mauvais emploi des crèmes solaires. Celles-ci sont généralement utilisées en quantités insuffisantes et plus pour éviter des coups de soleil que pour protéger la peau contre l'effet cancérigène. Aussi, bien qu'elles soient un écran protecteur efficace, elles ont eu un effet négatif en favorisant les longues expositions au soleil ; ceci souligne la tendance à donner le primat à une satisfaction immédiate sur la protection contre un danger grave mais lointain, et peut-être aussi l'insuffisance de l'information.

C'est surtout au cours de la *petite enfance* et de l'enfance que les expositions au soleil sont dangereuses surtout lorsque la peau est encore blanche (pendant l'hiver) ; or les parents prennent rarement les précautions nécessaires (faire porter aux enfants un vêtement protecteur, un chapeau, des lunettes efficaces contre le soleil). Le souhait d'avoir des enfants avec un joli hâle, prend le pas sur les règles de prévention, surtout dans les milieux défavorisés [6].

L'exemple des pays qui ont réussi à changer les comportements [9] montre que la prévention doit être axée sur une information intense et persévérante :

- des parents et des enfants en milieu scolaire [11] donc en mobilisant les enseignants et en les informant des risques des UVA souvent méconnus ;
- en soulignant l'inégalité du risque solaire, en fonction des caractéristiques de la peau, donc en mettant l'accent sur les groupes à risque ;
- la nécessité d'un strict respect des consignes de bon usage des crèmes solaires ;
- réglementer et décourager l'usage des lampes UV à bronzer. Ce dernier exemple illustre l'incohérence de la politique de prévention ; alors que l'on connaît, aujourd'hui, les dangers des UVA, on ne fait rien pour dissuader le public d'utiliser les lampes à bronzer et on donne même une formation spécialisée pour accomplir des actes nocifs.

### ***La prévention de la surdité par traumatisme sonore***

L'évolution de notre société (aéroports, autoroutes mais aussi loisirs bruyants) a considérablement élevé le niveau sonore auquel la population est soumise. Ces nuisances sonores chroniques – qui entraînent une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle et de l'infarctus myocardique – sont surtout responsables, pour près de la moitié des jeunes, d'une surdité progressive, socialement très handicapante, car elle est, et restera longtemps, mal compensée par l'appareillage prothétique. Déjà, il y a une quinzaine d'années, on avait observé que plus de 50 % des jeunes recrues présentaient une perte auditive moyenne sur les fréquences aiguës d'environ 10 décibels. Depuis cette époque, les effets se sont aggravés ; il est courant que des sujets consultent pour une surdité soudaine apparue après quelques heures passées dans une discothèque.

Malgré de notables efforts de prévention, la surdité professionnelle frappe encore les personnes exposées à des bruits intenses, dits lésionnels, dans les industries des explosifs et des propulseurs, les industries métallurgiques, les industries du bois et des matières plastiques ; elles touchent aussi le BTP et le secteur agroalimentaire. Le diagnostic de ces surdités, souvent tardives, est difficile car il faut les distinguer de la détérioration de l'audition due à l'âge. Mais actuellement les risques les plus grands s'observent chez les adeptes des musiques hyper-bruyantes, disc-jockey, personnel des discothèques, mais



surtout l'énorme cohorte des jeunes qui fréquentent ces lieux en une communion d'intensité sonore, insupportable pour l'oreille, qui entraîne une véritable addiction au bruit musical.

La prévention est le seul moyen d'éviter cette perte auditive. Il faut enseigner les risques du traumatisme sonore, et inciter non seulement les professionnels mais également les utilisateurs domestiques de matériel de bricolage bruyant à protéger leurs oreilles. Dès l'âge scolaire, les enfants doivent être informés du risque car il est plus difficile d'agir sur les adolescents et les adultes jeunes. Il faudrait réglementer les intensités sonores dans les discothèques et y rendre obligatoire une information sur les risques encourus, comme on l'a fait pour les baladeurs. Sinon se développera, dans les décennies à venir, une génération victime de lésions de l'oreille interne qui deviendront perceptibles lorsque la baisse auditive normale liée à l'âge se sera ajoutée.

### **Sécurité alimentaire, malnutrition et obésité**

Soixante-dix pour cent des Français considèrent que la sécurité alimentaire n'est pas assurée et plus de 50 % croient que l'alimentation de nos ancêtres était plus sûre. Or ayant voyagé dans les pays en développement, ils devraient savoir, par expérience, l'impact que peut avoir sur la santé la nourriture et l'eau de boisson dans les pays où l'on n'utilise pas les méthodes hygiéniques avec rigueur.

- En réalité, la mortalité due à la consommation d'aliments toxiques ou contaminés a diminué de 68 % entre 1987 et 1997 ; elle était en 1995 de 647 soit moins de 0,1 % des décès [96, 97]. Parmi ces décès 599 provenaient d'infections intestinales, 29 de listérioses et 9 décès pouvaient être attribués à des intoxications alimentaires (ingestion de substances nocives ou de plantes vénéneuses). En revanche la morbidité (salmonelloses, colibacilloses, etc.) est non négligeable et reste stable. Les progrès sont dus à une hygiène plus rigoureuse et à un meilleur respect de la chaîne du froid [93, 94]. A noter la très faible mortalité liée aux toxi-infections alimentaires collectives : 0,1 % (9 décès) en 1998, pour 9 200 cas de morbidité répartis en 662 foyers (nombre pratiquement identique à celui des dix dernières années). L'introduction d'une agriculture industrielle et d'une industrie alimentaire provoque des inquiétudes bien qu'elle ait permis une augmentation de la sécurité alimentaire, mais elle nécessite une surveillance systématique des produits dans le cadre d'une réglementation précise. Cette surveillance serait particulièrement utile pour les produits dits « bio » qui sont soumis à une obligation de moyens et non de résultats ; il serait intéressant d'y doser régulièrement les produits dont on soupçonne la toxicité (pesticides, mycotoxines, etc.) afin que le public soit informé. Il est regrettable que l'avis donné à ce propos par l'Académie de Médecine [92] n'ait pas été suivi d'effet.

Des progrès pourraient encore être faits, par exemple : meilleure conception et usage des réfrigérateurs chez les particuliers (température, dates de péremption) [92-94]. Les enfants en bas âge, les personnes immunodéprimées ou âgées et les femmes enceintes sont plus fragiles et devraient limiter la consommation d'aliments susceptibles de contenir des germes *pathogènes* (par exemple fromages au lait cru, certaines charcuteries). Or l'information à cet égard est insuffisante et personne n'ose alerter la population bien que certaines années les listérioses causent un nombre notable de décès dans ces groupes vulnérables [96, 97]. Néanmoins, l'évolution est favorable : si le nombre de patients s'est élevé en 1999 à 261 (avec une mortalité d'environ 30 %), l'incidence des cas de listériose a été divisée par trois au cours des quinze dernières années, passant de 14 par million au début des années 1980 à 4 par million pour les trois dernières années du siècle.

*La stérilisation par rayonnements ionisants* pourrait accroître la sécurité bactériologique des nutriments qui ne peuvent pas être stérilisés par la chaleur, mais les craintes non fondées de certains groupes s'opposent à l'utilisation de ces méthodes, cependant dénuées de tout risque et recommandées par l'OMS et l'Union européenne (U.E.).

- Le public craint les pesticides, les engrais, alors que grâce aux contrôles exercés les quantités de ces produits chimiques contenus dans les aliments ne présentent aucun risque sanitaire, sauf en cas de fraude ou d'accident [95, 103, 104]. On a argué que l'absence d'intoxication aiguë ne permettait pas d'exclure l'existence d'intoxications chroniques susceptibles de provoquer une augmentation des cancers ou d'autres maladies ; cette hypothèse ne s'accorde ni avec l'allongement graduel de la vie pendant tout le xx<sup>e</sup> siècle, malgré la forte augmentation du nombre de produits chimiques dans l'alimentation depuis 1945 ni avec l'évolution du nombre de cancers digestifs. Néanmoins, la population reste préoccupée comme en témoignent les alarmes disproportionnées à propos des traces de dioxine (ou de PCB) dans les poulets et des cas, heureusement très rares, de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (depuis 1990, cinq cas avérés en France et environ 110 au Royaume-Uni avec moins de cas en 2001 qu'en 2000). Aucune augmentation de la fréquence des malformations congénitales ou des cancers attribuables à la dioxine n'a été détectée à Seveso bien que 500 g environ de la dioxine la plus toxique ait été libérée dans l'atmosphère)<sup>3</sup>. Les normes de l'Union européenne sont parfois

3. Bertazzi P.A., Zocchetti C., Guercilena S., Consomi D., Tironi A., Landi M.T., Pesatori A.C. *Epidemiology*, 1997, 6, 646-52) ont signalé à la fois un nombre global de cancers inférieur à la normale et une augmentation de certains types de cancers ; mais cette dernière observation a fait l'objet de réserves méthodologiques. En effet, en l'absence d'une augmentation globale, une analyse distinguant de nombreux sous-groupes peut fournir des informations erronées, puisqu'en raison des fluctuations statistiques, on peut observer des augmentations et des diminutions statistiquement significatives dans certains sous-groupes, qui sont dénuées en réalité de signification.

exagérément sévères, par exemple pour les nitrates et les dioxines, et ce bas niveau des limites suscite des angoisses en cas de dépassement alors que dans ces cas, généralement, les taux sont loin d'atteindre un niveau dangereux pour la santé. Il faudrait démythifier les risques liés aux nitrates, une confusion fâcheuse a été introduite pour eux entre risque pour la santé et risque pour l'environnement. Inversement on n'accorde qu'une importance minime aux mycotoxines dont certaines sont cependant très cancérigènes (notamment l'aflatoxine, l'un des facteurs responsables des cancers du foie en Afrique subsaharienne).

- *Les déséquilibres alimentaires. L'obésité.* Alors que la sécurité alimentaire préoccupe fortement le public et les autorités française et européenne [96, 97, 190], les déséquilibres nutritionnels suscitent peu de réactions bien qu'ils présentent des risques beaucoup plus graves pour la santé [101-104]. Les Français mangent trop : leur ration calorique moyenne a notablement augmenté au cours de ces dernières décennies et est trop élevée, surtout compte tenu de la régression des exercices physiques [101, 105]. Pendant le dernier demi-siècle, le déséquilibre entre les dépenses physiques, qui ont diminué (moins de travaux manuels, moins de marche), et l'accroissement de la ration calorique a entraîné une augmentation de la masse corporelle (surpoids) et dans une proportion croissante de la population, notamment des jeunes, une véritable obésité. Chez les jeunes conscrits (20 ans), la prévalence du surpoids est passée de 11,5 % à 16,5 % entre 1987 et 1996 tandis que celle de l'obésité passait de 1,5 % à 3,1 %. Depuis 1996, la situation a encore empiré. En 2000, il y avait 9,6 % d'obèses parmi les adultes contre 8,2 % en 1997 soit en trois ans, une augmentation de + 17 % (soit 600 000 obèses de plus). Le pourcentage des sujets en surpoids est de 29 %. Donc au total 40 % des Français ont un poids trop élevé <sup>4</sup>. De plus, et c'est le plus inquiétant, on observe une proportion élevée d'enfants obèses [20] (en 2000, parmi les enfants de 6 ans, 10 % sont en surpoids et 4 % sont obèses soit au total 14 % contre 3 % en 1960) ; or l'obésité est une maladie chronique qui régresse rarement, les enfants obèses deviennent souvent des adultes obèses.

Paris, par exemple, est en Europe, avec Rome, une des villes où la proportion d'enfants avec un poids trop élevé est la plus forte : 11,6 % en surpoids et 5 % obèses (7 % en zone d'éducation prioritaire) [87] : c'est le résultat d'un manque d'exercice physique (télévision, ordinateurs...) et d'un

4. La mesure la plus communément acceptée du surpoids est donnée par l'indice de poids corporel (IPC), que l'on obtient en divisant le poids corporel (en kg) par le carré de la taille (m<sup>2</sup>). Ainsi, un adulte pesant 100 kg et mesurant 2 m a un IPC de 25. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'un IPC inférieur à 18,5 est un indicateur d'insuffisance pondérale et qu'un IPC supérieur à 25 montre un surpoids ; un IPC supérieur à 30 est synonyme d'obésité. Un IPC normal, en tout cas souhaitable, se situe entre 18, 5 et 25. Pour un adulte mesurant 1,75 m ce poids souhaitable se situe donc entre 57 et 77 kg ; entre 77 et 90 kg on est en surpoids et obèse au-delà.

grignotage d'aliments et de boissons sucrées devant l'écran qui tend à remplacer les repas. Or beaucoup de ces mères veulent bien faire, elles se privent pour acheter ces nourritures vantées à la télévision et n'osent pas imposer des horaires pour le repas des enfants. Les mères souvent ne respectent pas les recommandations lors de la reconstitution du lait en poudre, il en résulte une augmentation de la ration calorique de 30 % en moyenne.

Les évolutions défavorables concernent aussi le nombre total de calories ingérées [101]. En 1957, en France, il était en moyenne de 3 000 calories ; il est passé, aujourd'hui, à plus de 3 500 ce qui est dû à une trop grande consommation de boissons sucrées, de produits gras et de graisses cachées (viande). La consommation de viande a augmenté régulièrement en France, on en consomme plus en France que dans beaucoup de pays industrialisés alors qu'on y consomme moins de volailles et de poissons, moins riches en acides gras saturés. De plus, les déséquilibres alimentaires sont très répandus : excès de sel, déficit en fruits et légumes, rapport lipides/glucides trop élevé, excès d'acides gras saturés, essentiellement apportés par les laitages et la viande, apport insuffisant en acides gras oméga. Les études d'intervention ont confirmé le rôle bénéfique des fruits et légumes, du poisson (deux à trois fois par semaine), des acides gras insaturés (graisses d'origine végétale) ce que l'on a appelé le régime méditerranéen. Les Français mangent trop de viande et de produits animaux (beurre, fromage) riches en graisses, alors que la volaille et les poissons sont moins riches en graisses potentiellement nocives. Ils mangent aussi trop de sucreries, pas assez de fruits, de légumes et de céréales [105]. On estime, généralement, que la ration alimentaire calorique devrait provenir pour environ un tiers des graisses, pour 20 % des protéines végétales ou animales, pour 7 à 8 % de fruits et de légumes et pour le reste de glucides lents (céréales, pâtes, riz). En fait, actuellement les graisses apportent plus de 45 % des calories. *Les déséquilibres alimentaires, l'excès de nourriture, l'obésité sont à l'origine de nombreuses affections (maladies cardiovasculaires, diabète, cancers, etc.) et il est remarquable que les mêmes recommandations diététiques soient valables pour la prévention de toutes ces maladies y compris les cancers.* On a estimé que 15 % de ceux-ci pourraient être évités par un changement des habitudes alimentaires [102]. En particulier l'obésité et l'insuffisance d'exercice physique jouent un rôle important pour les cancers du sein (après la ménopause), du côlon, du rein et du corps de l'utérus ainsi que, dans une moindre mesure, pour les cancers de la prostate. Inversement, un régime riche en fruits (aux trois repas) et en légumes (aux deux principaux repas) diminue la fréquence des épithéliomas.

L'obésité est inégalement répartie sur le plan géographique (par exemple elle est particulièrement élevée dans le Nord de la France) et social (elle est

d'autant plus fréquente que le niveau d'éducation et le revenu sont moins élevés).

Le mode de vie urbain favorise les déséquilibres alimentaires car, en raison de la longueur des trajets, une proportion croissante de déjeuners sont pris hors du domicile, ce qui favorise une nourriture riche en corps gras et sucres rapides pour couper la faim à midi et la faible consommation de fruits et légumes. Cette évolution correspond à la double préoccupation de gagner du temps et d'économiser de l'argent (mode du sandwich et du « fast-food »), elle devient préoccupante, surtout chez les jeunes, depuis une décennie. En moyenne, chaque Français prend 100 repas par an hors de son domicile, mais ce nombre est plus élevé dans les grandes villes où il peut atteindre 200 repas par an. Le rapport HCSP [101] (2000) estime qu'en 1994 les déjeuners pris hors domicile apportent en moyenne 42,5 % de lipides et 37,5 % de glucides, donc favorisent les déséquilibres alimentaires. Ce déséquilibre s'est accentué depuis.

— Recommandations : l'étiquetage.

- Un meilleur **étiquetage** serait indispensable [92] : celui-ci devrait indiquer, pour tous les produits alimentaires y compris les aliments surgelés, **l'apport calorique et la teneur en sodium et en graisses saturées et non saturées**. L'avis de l'Académie de Médecine [92] à ce sujet n'a pas encore été entendu. La Fédération des Académies de Médecine de l'Union européenne a envoyé un vœu, de son côté, aux instances européennes en 2001. Il faut veiller à ce qu'il soit suivi d'effet car un bon étiquetage apporterait une contribution fondamentale à la lutte contre l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires.
- Il faut informer et aider les parents, leur rappeler sans cesse les règles de la nutrition et de l'équilibre alimentaire, la nécessité de quantités suffisantes de fruits et légumes dès le plus jeune âge, car si l'on n'apprend pas à en manger très jeune, on éprouvera des difficultés à cet égard pendant toute son existence.
- La clé d'une nutrition harmonieuse passe aussi par la surveillance de l'équilibre diététique des menus des cantines scolaires et une remise à jour des connaissances des diététiciens. Ces efforts sont d'autant plus nécessaires qu'ils se heurtent à la puissance des publicités omniprésentes sur les écrans de télévision, lesquelles font la promotion de produits qui ne sont pas malsains quand ils sont pris en petite quantité mais dont les effets sont nuisibles s'ils constituent une proportion notable de l'apport calorique quotidien. L'étiquetage, dans ce cas encore, devrait jouer un rôle bénéfique.

### **Pollution et agents toxiques**

La dégradation de l'environnement est souvent perçue au travers d'indicateurs immédiatement apparents comme les fumées et odeurs industrielles, les alertes à la pollution photochimique, la saveur désagréable des eaux. Les taux de nitrates dans les eaux potables, l'appauvrissement du biotope dans les eaux libres, la présence de pesticides dans l'alimentation provoquent des préoccupations souvent disproportionnées [5, 190]. A l'impression de vulnérabilité de notre environnement s'associe la crainte d'un risque pour la santé induisant une demande sociale forte de réduction des nuisances. Cette perception d'un risque insidieux provoque une anxiété qui peut avoir des conséquences sanitaires graves [166], voire des crises, comme celles des sodas contaminés ou des poulets à la dioxine. Sous le coup de l'émotion du public, des décisions sont prises qui engagent parfois des dépenses considérables, handicapent le fonctionnement du système économique (interdictions de vente, moratoires), nourrissent le sentiment de menace environnementale et accroissent l'inquiétude latente [5, 168, 187, 190].

En réalité un impact sanitaire des pollutions est difficile à mettre en évidence ou à quantifier, ce qui est rassurant. Dans leurs rapports, l'Académie des Sciences [161] et le Haut Comité de Santé Publique [173] indiquent que la pollution de l'air est notablement réduite par rapport aux situations qui prévalaient, il y a quelques décennies, avec son cortège de pics de mortalité associés aux épisodes de *smog*. Le rapport du HCSP [173] considère, néanmoins, qu'« elle est encore un problème de santé publique, par ses conséquences à long terme ainsi que, pour les personnes les plus fragiles, par ses effets à court terme ». Ces risques d'aggravation des affections respiratoires et notamment des asthmes, l'induction de maladies cardio-vasculaires, ont fait l'objet de débats constructifs [161] qui soulignent notamment combien il est difficile de quantifier ces risques à cause de la complexité des analyses statistiques utilisées et de la nécessité de distinguer les rôles respectifs de la pollution de l'air intérieur et de l'air extérieur et ceux des différents agents incriminés. La pollution des eaux et de la chaîne alimentaire, par les métaux lourds et les pesticides, reste l'objet de discussions et nécessite des recherches complémentaires.

Par ailleurs, les mesures prises doivent être appréciées dans le contexte des dépenses induites pour préserver la vie. L'estimation du rapport coût-efficacité demeure une obligation même quand le risque est putatif et que l'estimation est de ce fait imprécise mais, même dans ces cas, on peut indiquer une fourchette de valeurs [190]. Plusieurs ordres de grandeur séparent le prix d'une année de vie préservée soit au titre de la prévention de la pollution environnementale qui est très élevé, soit par l'amélioration des soins médicaux ou la prévention du tabagisme. Ceci ne saurait être considéré comme une incitation à ne rien faire mais justifie que des priorités sanitaires soient définies en tenant compte à la fois de la perception des risques [5, 38, 156, 190] et du rapport coût-efficacité

[156, 190]. Il faut placer la problématique environnementale dans une perspective fondée sur des données objectives [176]. Quand celles-ci manquent, des efforts de recherches doivent être faits pour évaluer les risques et les coûts [156,176].

Un exemple de variation du rapport coût-efficacité en fonction de la concentration est celui du plomb. Dans les immeubles vétustes où la peinture au plomb est en mauvais état, on pourrait avec des sommes relativement modestes (quelques centaines de millions de francs pour l'ensemble des immeubles français) faire disparaître les risques réels de saturnisme pour les enfants qui y habitent (bon rapport coût-efficacité) ; inversement vouloir remplacer toutes les canalisations en plomb de l'eau potable coûterait plusieurs dizaines de milliards € pour des bénéfices incertains. En fonction du seuil de concentration fixé par les normes, la valeur du rapport coût-efficacité varie considérablement.

L'amiante en plus de sa gravité pour les travailleurs exposés professionnellement est, au voisinage direct des sites miniers et de certaines industries polluantes, à l'origine de cancers [174]. Il est plus difficile d'établir l'existence des effets liés à sa dispersion aux faibles concentrations dans l'air de la cité. Dans ce cas, comme dans d'autres, il ne faut utiliser qu'avec beaucoup de prudence, les *relations dose-effet* pour estimer les risques quand ceux-ci ne sont pas détectés par des études épidémiologiques. Par exemple l'évaluation [169] d'un risque total sur la vie de 2 cas de mésothéliome par million est le résultat d'une extrapolation entachée d'une grande incertitude, et pose la question de la légitimité de cette pratique lorsque les ordres de grandeur de l'exposition sont plusieurs dizaines ou centaines de fois inférieurs à ceux ayant causé une augmentation détectable de la fréquence des cancers. Le radon est vraisemblablement impliqué dans la survenue de cancers imputables à l'environnement domestique, pour des niveaux d'exposition supérieurs à 1 000 Bq/m<sup>3</sup>. L'effet des cancérogènes environnementaux présents dans l'air est difficile à établir [161, 164], notamment en raison de l'imprécision physico-chimique des indicateurs d'exposition retenus : fumées noires, PM10, ...

En ce qui concerne les eaux [166] la majorité des corrélations établies entre exposition environnementale et cancer est de nature écologique et de ce fait peu fiable sur le plan épidémiologique, d'autant plus que les risques relatifs sont en général faibles. Parmi les polluants suspectés, l'arsenic à concentration élevée est un cancérogène avéré qui a incité l'OMS à recommander un abaissement des limites à 10 µg/l. L'opportunité de cette mesure fait actuellement l'objet de discussions. Parmi les autres polluants les radionucléides, les fibres, les fluorures et les contaminants volatils ne permettent pas de retenir une relation causale avec le cancer, il en est de même des nitrates. Parmi les pesticides, l'atrazine [191] a été impliquée dans la cancérogenèse gastrique, mais la corrélation est négative avec le cancer du côlon.

On admet qu'environ 1 % des cancers pourrait être dû à la pollution de l'air, de l'eau et des aliments [23, 167]. Ce chiffre n'inclue pas les cancers professionnels. Sur le plan de la recherche, la pathologie de la reproduction et du développement et les multiples désordres éventuellement imputables aux perturbateurs endocriniens nécessitent des investigations [175].

Derrière ces controverses apparaît un déficit de connaissance concernant les mécanismes plausibles, donc la nécessité de recherches [156, 162]. Or ces connaissances sont indispensables pour estimer l'effet des doses ou des concentrations pour lesquelles les enquêtes épidémiologiques ou les expérimentations animales ne décèlent pas d'effets significatifs, ce qu'on appelle les faibles doses (par exemple inférieures à 100 mSv dans le cas des rayonnements ionisants). Les risques de ces faibles doses sont d'autant plus difficiles à estimer qu'au cours de cette dernière décennie, on a mis en évidence l'existence de puissants mécanismes de sauvegarde (réparation de l'ADN, élimination des cellules lésées par apoptose ou autres mécanismes, mobilisation de mécanismes de défense dont témoignent les signalisations intra et intercellulaires déclenchées par une faible dose [157, 159, 171, 189]. Par exemple on s'intéresse actuellement en particulier aux troubles de la signalisation cellulaire que peuvent provoquer les perturbateurs endocriniens qui ont été incriminés dans des cas de déficits immuns, d'infertilité, de pathologie du développement [175, 182] et de maladies thyroïdiennes au voisinage d'incinérateurs [182]. Cette nouvelle classe de toxiques comporte certains pesticides et les dioxines mais également des métaux ayant des interactions avec l'acide rétinolique et les kinases pour l'arsenic et les kinases et les protéines à doigt de zinc pour le plomb et dont l'impact est décelé même à très faible niveau sur la signalisation intracellulaire. Mais ces effets varient fortement en fonction de la concentration, ce qui souligne la difficulté de l'extrapolation des fortes aux faibles doses d'autant que l'activation des systèmes enzymatiques peut aboutir non seulement à l'existence d'un seuil mais aussi à un hormesis [177]. Cette difficulté dans l'estimation des risques éventuels des faibles doses n'est pas limitée au cancer, elle concerne également la neurotoxicité du plomb chez l'enfant chez qui une perte de 2 points de QI a été calculée lorsque la plombémie passe de 10 à 20 g/dl [183], calcul qui comporte une grande incertitude.

L'ensemble de ces observations montre la nécessité d'une recherche spécifique pour l'évaluation et la prévention des effets sanitaires de la pollution. Cet impératif de recherche est encore accru par la prise en compte du principe de précaution [176].

### **Accidents du travail et maladies professionnelles**

Grâce aux effets conjugués de la prévention et du redéploiement des activités vers les emplois moins exposés du secteur tertiaire, les accidents du travail ont



diminué de 40 % depuis 1992 [198]. Leur nombre total reste élevé : 706 700, dont 24 400 accidents de la route, ayant justifié un arrêt de travail en 1999 parmi lesquels 627 étaient mortels dont 250 étaient des accidents de la circulation pendant les déplacements professionnels. Il faut y ajouter les accidents pendant les trajets domicile-entreprise (87 873 ayant causé 633 décès). La proportion d'accidents du travail liés à l'alcool a baissé chez les hommes de 15 % à 8 % (en 1985).

Le milieu du travail est exposé à diverses nuisances liées aux conditions de travail et à des toxiques présents à des concentrations plus élevées que dans l'environnement ; il justifie à ce titre un encadrement législatif et réglementaire spécifique dans deux buts : identifier les dangers et permettre la prévention des effets et l'indemnisation des victimes.

Il n'existe cependant pas de mesure réelle de l'ensemble des affections professionnelles en France, notamment en raison de l'arrêt de la surveillance par la médecine du travail à la fin de l'activité professionnelle. Le seul indicateur disponible concerne la réparation des maladies professionnelles reconnues comme telles par la branche concernée de la Sécurité sociale (branche AT/MP). Cette situation a plusieurs défauts. Le nombre de maladies nouvelles reconnues a augmenté régulièrement de 1995 à 1998 de 8 190 à 12 610 pour les travailleurs du régime général, ce qui aurait pu faire craindre un déficit de prévention, alors que c'est la modification des critères de reconnaissance, avec la création de nouveaux tableaux, qui est à l'origine de l'augmentation, notamment liée aux troubles musculo-squelettiques (DRT Conditions de travail bilan 2000).

Par ailleurs, le nombre de cas déclarés en France, 12 600 maladies professionnelles indemnisées et 93 décès en 1999, paraît faible par rapport à l'Allemagne [199]. La France, en revanche, indemnise une fraction importante des maladies déclarées de sorte que la comparaison au titre des indemnisations est moins défavorable [201]. Dans l'ensemble cependant l'opinion prévaut, que le dispositif en place sous-évalue largement l'importance des maladies professionnelles, à cause de l'inertie d'un dispositif centenaire et du manque d'information du milieu médical concernant les expositions réelles dans le milieu du travail et les désordres qui peuvent en résulter. L'obligation faite à chaque praticien au titre de l'article L 461-6, alinéas 1 et 2 du code de la sécurité sociale de déclarer « tout symptôme d'imprégnation toxique et toute maladie quand ils ont un caractère professionnel » n'est pas suivie d'effet [202].

Cette *sous-évaluation des maladies professionnelles* est un obstacle à l'amélioration de la prévention, et on a vu éclater le dispositif dans l'évaluation des maladies professionnelles imputables à l'amiante avec la création, en 2001, du fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA). La situation du régime AT/MP est donc fragilisée et doit être modernisée [203]. Différentes mesures ont déjà été prises, notamment celle d'abaisser le seuil d'incapacité perma-

nente à 25 % pour pouvoir bénéficier du régime complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles ne figurant pas dans les tableaux spécifiques. Toutes ces mesures imposent une amélioration de la formation à l'expertise médicale en matière d'évaluation et d'imputabilité du risque professionnel et surtout un effort considérable dans le domaine de la recherche toxicologique et de l'épidémiologie.

Le rôle du médecin du travail à la fois en ce qui concerne la prévention en milieu de travail (ergonomie, etc.) et la prévention plus générale (vaccination, etc.) pourrait être très grand ; il mériterait d'être précisé quand ses missions seront redéfinies.

### **Le principe de précaution**

Alors que la prévention a pour objet de lutter contre des dangers avérés, le principe de précaution prescrit *de ne pas attendre que l'existence d'un risque important ait été démontrée pour prendre des mesures proportionnées*. Contrairement à l'interprétation qui en est quelquefois donnée, il ne s'agit donc pas d'agir systématiquement contre les risques putatifs, quel qu'en soit le coût, mais plutôt devant un risque plausible de tenter d'estimer sa grandeur ainsi que le rapport coût-efficacité des diverses actions envisageables, fondement indispensable à toute décision « proportionnée » [156, 157, 160, 176, 184].

Ce principe a donc trois conséquences :

- développer les recherches pour évaluer la plausibilité du risque, ses limites vraisemblables et l'efficacité des différentes mesures proposées (rapport coût-efficacité). En fonction des résultats des recherches toxicologiques et épidémiologiques réexaminer périodiquement toute norme et tenir compte de l'évolution des connaissances ;
- contraindre les décideurs à expliciter les fondements scientifiques, psychologiques et politiques de leurs décisions afin qu'ils puissent prouver une prise en compte correcte de ce principe ;
- informer régulièrement et objectivement le public afin d'éviter les campagnes de désinformation. En effet, la communication influence inéluctablement la perception des risques [190] et dans le cadre du principe de précaution, les décideurs sont conduits à prendre compte des risques perçus.

Le mauvais usage du Principe de Précaution peut conduire à des gaspillages de sommes considérables [168] pour obtenir des résultats limités [168, 186] ou discutables (par exemple au nom du principe de précaution en France on a, contrairement au Royaume-Uni et aux autres pays de l'Union européenne, prescrit l'abattage de toutes les bêtes d'un troupeau quand l'une d'elles était malade, or il n'existe aucune estimation du rapport coût-efficacité de cette

mesure et les recherches à ce sujet n'ont pas été poursuivies sous prétexte que cette décision les rendait inutiles). Dans certains cas, le principe de précaution peut même avoir des conséquences nocives. Ainsi la restriction de l'usage du DDT au nom des risques putatifs [188] a entraîné un accroissement de la fréquence du paludisme [185]. La suspicion de cas de sclérose en plaques induits par la vaccination contre l'hépatite B, a fait suspendre la pratique de cette vaccination par les médecins scolaires (ce qui supprime la responsabilité de l'Etat), décision qui a entraîné une baisse notable de la vaccination, même de celle des nourrissons bien qu'elle n'ait jamais été incriminée donc à terme un accroissement de la mortalité causée par l'hépatite B, très vraisemblablement sans aucune réduction du nombre de cas de sclérose en plaques [163].

Enfin, il existe un autre risque : l'exploitation de ce principe dans des rivalités économiques (entre nations ou entre filières de production) par des groupes n'hésitant pas à manipuler l'opinion à cette fin [156, 159, 180, 190].

### **Morbidité et qualité de vie**

A côté de la prolongation de la vie, la prévention a pour objectif de réduire la morbidité et d'améliorer la qualité de la vie. On ne peut pas, dans ce rapport, envisager toutes les questions qui se posent, puisque ceci exigerait un examen de toutes les affections, et un historique des actions efficaces menées dans un passé récent (par exemple la prévention du rhumatisme articulaire aiguë grâce aux traitements par antibiotique ou des infirmités causées par les sub-luxations congénitales de la hanche grâce aux dispositifs de contention des nourrissons [8]). Cependant il nous a semblé intéressant d'illustrer par quelques exemples, la possibilité d'actions utiles, quand sont réunies les connaissances nécessaires.

### **La maltraitance des enfants**

On considère comme maltraité, tout enfant de moins de 15 ans subissant des violences physiques, morales, psychologiques ou affectives qui retentissent de façon grave sur son état de santé, quel qu'en soit l'auteur : famille, institution ou autres [70, 81].

La gravité de la situation est soulignée par le nombre d'enfants maltraités par an en France : environ 50 000 enfants font l'objet d'actions judiciaires ou sont pris en charge par l'aide sociale à l'enfance. Le chiffre réel est vraisemblablement plus élevé encore car son estimation est difficile. Il pourrait en résulter 600 à 800 décès par an [53], mais l'estimation de ce nombre est délicate [70, 76].

Il faut insister sur la fréquence des violences sexuelles (inceste, pédophilie, attentats à la pudeur, pornographie infantile, prostitution infantile). On a estimé que, avant 18 ans, 10 à 25 % des filles et 10 à 12 % des garçons ont été victimes d'abus sexuels. Ceux-ci laissent des séquelles psychologiques très

graves ; ils sont à l'origine d'une proportion notable des suicides, d'autant que l'enfant violenté se sent souvent rejeté par sa famille, voire coupable [58, 59]. Dans l'enquête CFI – pâque, le pourcentage de tentatives de suicide passe pour les garçons de 8 % chez ceux n'ayant pas subi de violence à 40 % chez ceux en ayant été victimes et pour les filles de 9 % à 48 %. On trouve des accroissements comparables pour les fugues, les dépressions et l'usage des drogues.

La prévention primaire fait appel d'une part à des mesures médico-sociales visant la population entière avec l'espoir que l'amélioration de l'habitat, la lutte contre le chômage et l'alcoolisme, les aides financières ou matérielles, réduiront les tensions et les violences familiales. Il faut y associer les actions spécifiques dirigées vers les familles à risque et comportant des aides à domicile (assistance sociale, travailleuse familiale, aides ménagères).

Il faut donc former des professionnels et informer les enfants [56]. Mais pour parvenir à une prévention efficace il faudrait surtout comprendre les raisons qui sont à l'origine du comportement des parents car l'alcoolisme ne fait que lever des inhibitions et ne saurait tout expliquer. On a incriminé l'immaturité des parents [53] donc une éducation insuffisante, ainsi que les dysfonctionnements familiaux notamment les mésententes. Il est certain que ces situations nécessiteraient des enquêtes psychosociologiques approfondies, mais celles-ci sont rendues difficiles par les contraintes de la loi Informatique et Liberté. Or la maltraitance n'est que le cas extrême des dysfonctionnements de la cellule familiale qui sont vraisemblablement fréquents et qui requièrent des enquêtes spécifiques.

L'adaptation du mode de garde, la création de structures d'accueil (foyer d'hébergement), des campagnes médiatiques pourraient améliorer la situation.

### **Prévention bucco-dentaire**

La zone orale justifie une attention particulière par son importance anatomique et physiologique. Une bonne hygiène bucco-dentaire est un facteur important de la santé de l'enfance jusqu'au grand âge, l'état de la dentition ayant une importance pour la nutrition et pouvant être une source d'infections. Les désordres de la cavité buccale les plus fréquemment rencontrées, surtout chez l'enfant, sont de nature infectieuse : caries précoces, pathologie des muqueuses et des tissus mous (para-odontopathies).

La carie dentaire, processus dynamique et réversible au stade initial, relève d'un mécanisme multifactoriel. Le *streptococcus mutans* et le *lacto bacillus* sont les micro-organismes les plus souvent incriminés. Ils sont retrouvés dans la plaque dentaire et la salive et les mères semblent jouer un rôle important dans la contamination bactérienne de leurs enfants. Classée au 7<sup>e</sup> rang des fléaux mondiaux par l'OMS, la carie est en régression en France et en Europe. Les mesures préventives appliquées ces dernières années (apprentissage du

brossage des dents dès la maternelle, prise de fluor pour renforcer l'émail des dents, éviction entre les repas d'aliments sucrés : sirop, bonbons, etc.), ont considérablement diminué l'indice carieux.

*La prévention individuelle* passe d'abord par l'éducation et la responsabilisation des familles et de l'enfant. Des actions pilotes sont en cours pour : une éducation à l'hygiène dentaire dès la maternelle avec dépistage en cabinet pris en charge et bilan bucco-dentaire pour les jeunes de 15 à 18 ans sur invitation, pour un bilan avec éventuellement des soins gratuits ; mais la participation à cette opération est décevante (15 %). Des campagnes sont envisagées pour inciter les enfants à y participer. Il existe un projet de dépistage obligatoire entre 6 et 12 ans mais aucune mesure pour assurer la présence n'est prévue, ce qui risque de limiter son efficacité. Ses modalités pratiques ne sont pas encore établies (examen en milieu scolaire ou au cabinet, modalités de prise en charge des soins consécutifs).

Les bilans devraient notamment permettre le scellement des sillons, puits et fissures dentaires chez les enfants lorsque les infractuosités ne permettent pas un nettoyage efficace. Cette intervention a été reconnue par l'Assurance maladie en 2001.

D'autres affections bucco-dentaires peuvent se rencontrer et justifient d'autres méthodes de prévention individuelles : remise en normo-position des dents déplacées, ré-équilibre occlusale, prothèses...

Actuellement la situation est contrastée. L'efficacité de ces actions est démontrée et on a constaté un doublement des bouches bien soignées [62]. Entre 1987 et 1998, l'indice CAO (pour Carie, dent Absente, dent Obturée) à l'âge de 12 ans a été divisé par 2, passant de 4,2 à 1,9. Les progrès sont donc évidents, sans que l'on puisse les attribuer à l'une ou l'autre des modalités d'action qu'il faut de toute façon associer. Cependant une meilleure organisation s'impose car il subsiste parmi les enfants issus de milieux socioculturels défavorisés un groupe dont l'hygiène bucco-dentaire ne s'améliore pas. C'est pour atteindre ces enfants que sont envisagés des bilans pratiqués à l'école.

La prévention générale nécessite, après des enquêtes épidémiologiques, la mise en œuvre de plans à l'échelle des populations. C'est là une œuvre de longue haleine qui passe par la recherche.

### ***Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause : évaluation des risques et bénéfices (cf. annexe 1)***

En France, plus de 10 millions de femmes sont ménopausées. La diminution de la production d'hormones ovariennes entraîne l'apparition d'une ostéoporose responsable de fractures graves et s'accompagne d'accidents cardiovasculaires et de troubles cognitifs, d'où l'introduction d'un traitement Hormonal Substitutif (THS) par œstrogènes ou oestro-progestatifs dans le but non

seulement d'améliorer les symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, sécheresse cutanéomuqueuse, etc.) mais de constituer une chimio-prévention quand le THS est prolongé (> 5 ans). L'effet bénéfique est net sur l'ostéoporose mais il est discuté pour les accidents cardio-vasculaires et pour les troubles cognitifs. En revanche le THS augmente le risque thromboembolique et l'incidence des cancers du sein, mais ceux-ci sont généralement moins invasifs et de meilleur pronostic.

Malheureusement l'évaluation des risques et bénéfices du THS prolongé est principalement fondée sur des études faites dans les pays anglo-saxons (surtout États-Unis) avec des molécules différentes de celles utilisées en France où de nombreuses préparations sont prescrites qui varient selon les voies d'administration de l'œstrogène et la structure des progestatifs. L'effet bénéfique ou maléfique des progestatifs sur le sein est très discuté sur les deux rives de l'Atlantique. Afin de disposer d'informations fiables sur les risques et bénéfices des THS pratiqués en France, il devient donc nécessaire d'initier des études cliniques épidémiologiques nationales et européennes (cohortes, études randomisées en double aveugle, etc.) avec les molécules utilisées sur notre continent. On ne peut pas se contenter d'attendre les résultats des essais effectués aux États-Unis qui ne seront pas applicables aux préparations pharmaceutiques utilisées en France.

De plus, des études biologiques de transfert à partir de banques de tissus humains sensibles aux hormones ovariennes devraient être encouragées. C'est ainsi que des marqueurs tissulaires prédictifs de risque pourraient faciliter une prévention ciblée individuelle.

### ***Prévention de l'ostéoporose et des fractures***

La diminution de la production d'hormones (œstrogènes) chez les femmes ménopausées entraîne l'apparition d'une ostéoporose responsable de fractures graves (50 000 fractures du col du fémur chaque année), souvent invalidantes, voire mortelles [4].

L'ostéoporose étant un véritable problème de santé publique, non seulement chez les femmes mais aussi chez les hommes (20 % des cas), il paraît souhaitable de mettre en œuvre une politique de prévention commençant dès l'enfance par un régime équilibré en calcium, vitamine D, protéines permettant la constitution d'un « capital osseux » important (prévention primaire) et se poursuivant par l'instauration, à la ménopause, d'un THS adapté [4]. Chez les femmes avec facteurs de risque, et en attendant les résultats des études en cours, il serait souhaitable que l'existence d'une ostéoporose précoce soit établie à la ménopause par des méthodes non invasives et quantitatives : ostéodensitométrie biphotonique aux rayons X (DXA) associée ou non aux marqueurs biochimiques du remodelage osseux ; chez elles l'ostéodensitométrie DXA devrait être prise en charge par les organismes sociaux à condition

que l'examen soit effectué dans de bonnes conditions (praticiens agréés, appareillages et protocole soumis à un contrôle de qualité). Les femmes et les hommes de plus de 65 ans présentant des risques particuliers d'ostéoporose devraient être explorés avec ces méthodes [4].

Des recherches fondamentales, cliniques et techniques (place des ultrasons) doivent être encouragées pour améliorer et rendre moins coûteux le diagnostic de l'ostéoporose et des risques de fractures ainsi que pour apprécier le rapport bénéfice/risque des thérapeutiques proposées en terme de mortalité et de morbidité.

### **Le suicide et les troubles psychologiques chez les jeunes**

Il y a en France chaque année environ 150 000 tentatives de suicide et 11 000 décès [51]. Ces chiffres sont probablement sous-estimés car, pour des raisons diverses, certains suicides sont enregistrés comme des accidents. Les suicides sont, après les accidents, la seconde cause de mortalité entre 15 et 24 ans (entre 700 et 900 décès/an) ainsi qu'entre 25 et 34 (au total 4 500 décès/an entre 15 et 44 ans) [13, 19, 20]. Les tentatives de suicide sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, mais les décès par suicide sont trois fois plus fréquents chez ces derniers. La fréquence des suicides varie selon les régions, elle est double en Bretagne que dans la région Midi-Pyrénées [30]. L'alcoolisation et l'usage inconsidéré de certains antidépresseurs favorisent le passage à l'acte. Les comparaisons avec les pays étrangers sont difficiles en raison de la fiabilité très variable des déclarations d'un pays à l'autre. C'est pourquoi on additionne souvent décès par suicide et par accident ; avec ce calcul la France se trouve parmi les pays les plus touchés de l'Union Européenne, avec des valeurs doubles de celles de la Suède ou du Royaume-Uni, mais voisines de celles de l'Italie, de l'Espagne ou du Portugal [86].

Outre le fait qu'ils sont une cause majeure d'années de vie perdues, les suicides méritent une analyse approfondie de leurs déterminants car leur étude et celle des suicidants devraient permettre d'appréhender les causes du malaise profond qu'ils révèlent, en particulier chez les jeunes. La fréquence des suicides en France a brutalement augmenté à la fin des années 1960. L'analyse par tranche d'âge suggère que l'augmentation a coïncidé chez les hommes avec l'arrivée dans chaque tranche d'âge des sujets nés entre 1946 et 1950, au moment du « baby-boom » d'après-guerre [75]. L'accroissement n'a donc pas touché simultanément les Français de tous âges, ce qui aurait traduit un phénomène sociétal, et semble plutôt être un phénomène de génération. C'est également en 1965 qu'a commencé l'accroissement de la mortalité des adolescents et adultes jeunes (15-24 ans) [67, 86] qui est devenue à partir de 1975-1980, la plus élevée, ou l'une des plus élevées, de l'Union Européenne. Or cet excès de mortalité est dû aux morts violentes, c'est-à-dire aux compor-

tements à risque qui eux-mêmes sont dans une large mesure liés à des tendances dépressives et à la recherche de sensations fortes. Pendant cette même période (1965-1975) les comportements violents ont considérablement augmenté ainsi que la consommation de drogues licites (alcool – tabac) et illicites qui est passée par exemple pour les héroïnomanes de 3 000 à plus de 250 000 de 1965 à 1975. L'élévation du nombre de suicides s'inscrit donc parmi les manifestations d'un malaise sur lequel nous reviendrons. Remarquons que chez les 15-24 ans, la fréquence des suicides, après avoir augmenté jusqu'en 1993, diminue depuis.

Nous discuterons plus loin des origines possibles de ce malaise de la jeunesse. Remarquons simplement que nous manquons d'enquêtes psychosociologiques permettant d'analyser ses racines. Alors que pour la santé physique on peut extrapoler d'un pays à l'autre, ceci est beaucoup plus difficile pour la santé mentale ou sociale en raison de l'influence de facteurs sociologiques (croyances religieuses, mode d'éducation, etc.).

Que peut-on faire en pratique pour lutter contre le suicide des adolescents et des adultes jeunes ? [51, 66, 67, 86]

- D'abord lutter contre ce mal-être de la jeunesse puisque c'est dans son contexte que s'inscrivent les suicides des adolescents et des jeunes adultes. Il faut aussi former des spécialistes, informer l'ensemble des professions de santé [77] et faire travailler ensemble toutes les personnes impliquées dans cette lutte (médecins, psychologues, travailleurs sociaux, spécialistes des sciences humaines et sociales) [51].
- La moitié des décès par suicides ont été précédés de tentatives auxquelles on n'a généralement pas prêté l'attention qu'elles méritaient. Trop souvent les parents et la famille ont honte et font le silence. Dans les hôpitaux on ne confie pas toujours les suicidants à des consultants spécialisés. Il faut améliorer les connaissances (relevé des Offices Régionaux de la Santé –ORS–, études longitudinales suivant le développement de cohortes de jeunes depuis la petite enfance) ; il faut aussi améliorer la formation des professionnels, y compris des généralistes, coordonner leurs activités et favoriser l'émergence de réseaux autour des suicidants et des sujets à risque ; assurer l'accompagnement des familles de suicidants, en particulier en mettant en place des structures d'écoute à la disposition des jeunes et des parents.
- Il faut aussi détecter les sujets à risque dans les établissements scolaires et chez les jeunes en insertion : difficultés familiales, échecs scolaires d'apparition rapide, fugues, syndromes dépressifs et souffrances psychiques, troubles psychosomatiques, troubles mentaux, etc. Ces sujets à risque représentent 7 % des élèves de 11 à 19 ans et plus de 15 % des jeunes à insertion. Les expériences qui ont été faites dans certains



départements ou régions <sup>5</sup> ou établissements pour les repérer et les résultats obtenus mériteraient d'être analysés.

En Angleterre où les suicides des jeunes sont deux fois moins fréquents qu'en France, ils sont néanmoins considérés comme un problème majeur [84, 85]. Ils mériteraient en France plus d'attention.

- Ce repérage des sujets à risque pourrait continuer en milieu du travail.

### Hiérarchisation des risques

- Les paragraphes précédents soulignent que le tabac, l'alcool, les accidents et suicides, les déséquilibres alimentaires et l'obésité rendent compte chez l'homme des deux tiers des décès prématurés (avant 65 ans) et de la majeure partie de l'écart entre la longévité des hommes et celle des femmes et des inégalités sociales devant la santé. **Tous ces comportements nocifs apparaissent pendant l'adolescence qui est la période pendant laquelle se joue le destin sanitaire.** Or l'attitude de l'adolescent est, elle-même, fonction de sa vie psychique depuis sa naissance. **L'analyse de l'état sanitaire de la France et des objectifs de la prévention conduit ainsi à la *santé mentale des enfants* qui est mal connue en France où elle a fait l'objet de peu d'études systématiques.**
- En regard des risques liés aux facteurs comportementaux, ceux liés à l'hygiène collective et à l'environnement apparaissent restreints, ce qui ne signifie pas qu'ils soient négligeables. Considérons par exemple l'alimentation : la sécurité alimentaire en France est l'une des meilleures au monde ; on peut certes l'améliorer mais le gain maximal escomptable, en termes de décès évités pendant un an, correspond à ceux induits par le tabac en 1 à 2 jours ou par les accidents de la circulation pendant une semaine. Le risque de mort par EST observé aujourd'hui, et qui correspond à l'époque où les risques étant maximaux puisqu'aucune précaution n'était prise, est environ 50 000 fois plus faible que ceux liés aux déséquilibres alimentaires.

De même, malgré les incertitudes qui subsistent sur l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé, il semble que le nombre d'années de vie potentielle perdues qu'elle occasionne soit environ cent fois plus petit que celui dû au tabac. On objecte parfois que dans un cas il s'agit d'un risque librement accepté, voire recherché, et dans l'autre d'un risque imposé. En fait cette opposition mérite discussion car elle apparaît souvent comme un prétexte pour l'inaction : les effets du tabagisme passif sont loin d'être négligeables [108, 139], de même les trois quarts des personnes tuées sur la route ne sont pas des conducteurs mais des passagers ou des piétons.

5. Il existe en France, dans douze régions, des programmes de prévention des suicides, ou consacrés à la santé mentale des adolescents.

L'exemplarité, la pression sociale, les représentations jouent un rôle majeur et leur impact ne doit pas être ignoré.

- Il existe une grande discordance entre, d'une part, les questions sur lesquelles se focalise l'attention du public et, par voie de conséquence, les décisions politiques et l'allocation des budgets [190] et d'autre part le poids des sources de mortalité et morbidité. Les distorsions dans la perception des risques retentissent ainsi sur les moyens consacrés aux différents types de prévention, et ceux-ci sont souvent inversement proportionnels à la gravité des risques évitables. Il en résulte une diminution de l'efficacité globale, ce qui montre le danger de fonder une politique sur des facteurs subjectifs, et la nécessité d'une information objective.

Il serait facile d'incriminer la désinformation, les médias, la naïveté du public. Il faut, en réalité, s'interroger surtout sur la carence des communautés médicale et scientifique et des administrations qui ont trop souvent laissé diffuser des informations erronées, et ainsi se constituer des peurs disproportionnées, sans remettre les choses au point. **Il existe un devoir moral d'information** auquel elles ne peuvent plus se soustraire [189, 190].

- Il est donc nécessaire de hiérarchiser les risques évitables et de calculer les rapports coût-efficacité des différentes actions envisagées. Bien entendu, ces calculs effectués par les experts n'ont qu'une valeur indicative puisque les décideurs devront tenir compte des réactions du public, donc du risque perçu [190].

### ***Prédispositions génétiques et médecine prédictive***

Peut-on espérer que les progrès de la biologie moléculaire en identifiant les prédispositions génétiques permettent, à plus ou moins long terme, une prévention ciblée, visant à protéger chaque individu contre les risques auxquels il est plus particulièrement exposé ?

Il faut poursuivre les recherches dans cette direction [15], mais on ne peut pas escompter des progrès rapides car les prédispositions sont rarement monogéniques et les interactions entre plusieurs gènes sont difficiles à analyser. On ne peut donc pas fonder actuellement une politique de prévention sur une telle hypothèse. D'autant que l'identification d'une prédisposition génétique n'a d'intérêt pratique que lorsqu'une action efficace est possible. Par exemple, certains défauts moléculaires entraînent une très forte probabilité de cancers du sein mais leur découverte n'a, actuellement, d'intérêt pratique que pour les femmes acceptant d'envisager, au cas où elles en seraient porteuses, une mastectomie bilatérale ; pour les autres on accentue l'angoisse sans savoir comment réduire le risque.

## **PROPOSITIONS**

Après avoir été longtemps traitée en parent pauvre il est heureux que, depuis quelques années, la prévention soit considérée comme une action majeure [27, 31] ; cependant cette prise de conscience n'a pas encore été suivie d'effets car les moyens humains et financiers sont loin d'être suffisants et leur allocation mérite discussion. Avant d'examiner ces problèmes il faut répondre aux réserves qui ont été faites et considérer les obstacles.

### **Réponses aux objections**

Deux objections principales ont été faites contre les actions de prévention [7] :

#### ***leur inefficacité***

Il faut reconnaître que les actions en prévention sont souvent peu efficaces, notamment lorsqu'elles sont incohérentes ou fondées sur des données incertaines, d'où la nécessité d'un suivi et d'une évaluation. La prévention est un exercice difficile. De plus de longs délais peuvent s'écouler entre le début d'une campagne et les premiers résultats, notamment quand on tente de modifier les comportements ou d'accroître la sécurité de l'environnement. Entre le moment où l'on décide de modifier par exemple des jouets pour réduire le risque d'accident, ou de prescrire le port d'un casque lors de circulation sur deux roues, et celui de la réduction des décès, il peut s'écouler plusieurs années car il faut que les nouveaux matériels soient conçus, diffusés et qu'on en prenne l'habitude. Cependant l'expérience internationale montre que l'on peut faire changer des comportements, même solidement ancrés dans la mentalité collective : on a pu ainsi faire diminuer la richesse en graisses de l'alimentation, et la consommation de tabac (il suffit de comparer le tabagisme dans les pays qui ont lancé des campagnes contre le tabac et ceux, par exemple dans les pays de l'Est, qui n'ont rien fait pour mesurer leur influence).

Cependant la prévention ne doit pas être laissée entre les mains de personnes inexpérimentées, elle doit être professionnalisée à tous les niveaux. Toutes les bonnes volontés sont précieuses, mais elles doivent être informées, canalisées, encadrées. On le voit bien, par exemple, pour l'éducation à la santé à l'école. Il faut que les enseignants soient bien informés, mais il faut aussi qu'ils aient reçu une formation pédagogique dans ce domaine difficile ;

#### ***le terrorisme sanitaire***

A-t-on le droit de modifier les comportements et de donner la prééminence à la santé sur le plaisir de vivre ? Ce terrorisme sanitaire est-il éthique ? Il est exact qu'en créant une atmosphère d'intolérance, la lutte contre les comportements

nocifs peut apparaître comme une insupportable pression morale, voire une entrave à la liberté. La communication en prévention doit donc être respectueuse des attitudes et des plaisirs de la vie. Cependant, il ne faut pas oublier que cet argument est utilisé de façon insidieuse par ceux qui tentent de manipuler l'opinion. De fait, derrière les comportements les plus nocifs pour la santé on trouve généralement d'énormes intérêts financiers : ainsi les industries de tabac dépensent chaque année au moins cinq milliards € en publicité et promotion dans le monde ; derrière l'alcool il y a les alcooliers, il y a de gros intérêts derrière les drogues illicites, la vitesse sur les routes est promue par certains fabricants de puissantes automobiles, derrière certains produits alimentaires riches en graisses saturées et en calories on trouve quelques industriels de l'alimentation, derrière les peurs propagées à propos des effets sur la santé de l'énergie nucléaire se profilent des producteurs d'énergies rivales (pétrole, charbon, etc.). Ces groupes puissants qui font la promotion des épidémies industrielles se contentent parfois d'une publicité licite ; mais ils peuvent aussi agir de façon occulte : lancer des campagnes de désinformation, voire tenter de corrompre des experts ou des décideurs ; on l'a vu dans le cas du tabac, mais il y aurait d'autres exemples.

**Informé objectivement sur les risques est donc non seulement légitime mais indispensable, sous peine de laisser les jeunes être manipulés.**

### **La stratégie de la prévention**

Une politique de prévention est faite de l'association d'actions très diverses relevant de départements ministériels différents : Santé, Education nationale (formation et éducation à la santé), Travail (maladies professionnelles), Agriculture (alimentation), Environnement (pollutions ayant un impact sur la santé), Transport (accidents de circulation), Jeunesse et sports et bien entendu la Solidarité et les Finances. Tout en laissant la responsabilité de l'exécution à chacun de ces ministères, il faut assurer une cohérence et une coordination de l'ensemble des mesures. Ce pourrait être la fonction du ministère de la Santé.

### **Les actions prioritaires : la lutte contre les comportements nocifs**

Il existe deux types de prévention :

- des mesures d'hygiène publique destinées à assainir le milieu et à assurer une bonne qualité sanitaire de l'eau, de l'air et des aliments, les vaccinations. De grands efforts ont été faits dans ce domaine où la France se compare favorablement aux autres pays européens ;
- la réduction des comportements à risque : ce domaine, jusqu'à ces dernières années, n'a fait l'objet que de peu d'attention et les moyens qui lui sont affectés sont disproportionnellement faibles. Il n'est donc pas étonnant

que la situation de la France soit nettement moins bonne que celle de la plupart des pays européens, sauf l'Espagne, le Portugal et l'Italie qui ont des situations voisines.

Nous avons déjà vu que les actions les plus susceptibles de réduire la morbidité et la mortalité prématurées ainsi que les inégalités sociales face à la santé concernent le tabac, l'alcool, la malnutrition, les accidents et les suicides. Dans chacun de ces cas, il faut associer une prévention individuelle, impliquant l'engagement des médecins praticiens, et des mesures collectives. Dans chacun de ces cas, les sciences humaines peuvent apporter une contribution utile et il faut promouvoir à cette fin des coopérations multidisciplinaires.

Les principaux facteurs de risques requièrent des mesures spécifiques analysées précédemment et sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Nous développerons plutôt les problèmes généraux.

## **Le mal-être des jeunes**

### ***Le développement psychique des enfants et les origines du mal-être des jeunes***

Les principaux comportements nocifs débutent au cours de l'adolescence. C'est le cas pour les drogues licites et illicites, les déséquilibres alimentaires, la violence et les conduites à risques, etc. Cependant si les troubles apparaissent pendant l'adolescence, ils sont le fruit de l'histoire psychique depuis la naissance. Il faut donc considérer avec une attention particulière l'enfance, et rechercher, dans son vécu, les origines du mal-être qui conduit à ce manque d'attachement pour la vie, parfois véritable violence dirigée contre soi.

On retrouve à l'origine de tous ces comportements une association avec des facteurs familiaux et sociaux voisins [58, 59, 66] : l'impact des mésententes, des dislocations familiales, l'existence d'antécédents familiaux, l'influence d'un milieu social défavorisé, de la précarité, une relation avec les échecs scolaires, l'absence d'un projet personnel, d'une ambition, d'une raison de vivre, de se battre sans qu'il soit toujours possible de distinguer les causes et les conséquences de ces conduites.

Le comportement d'un adolescent est le fruit de l'ensemble de sa vie et de son environnement. Or **ce sont les événements survenus pendant sa prime enfance qui ont le plus marqué sa personnalité** [67, 86] : l'amour, l'affection vigilante dont il a bénéficié, ou au contraire l'isolement, l'indifférence, les violences dont il a été victime, les habitudes qu'on lui a, ou non, inculquées. Des données concordantes soulignent l'importance capitale des premières années sur le développement harmonieux du cerveau. L'affectivité d'un individu, sa capacité de socialisation, de résilience, dépendent de la façon dont il

a été stimulé, éveillé pendant ses premiers mois et années [61, 63, 65, 66, 67, 69, 71, 74, 83]. Comme nous l'avons vu, plusieurs facteurs sont invoqués à l'origine de ce mal-être :

— *Les défaillances des parents*

Notamment l'absence ou la démission du père. Le psychisme des jeunes enfants se forme au sein de sa famille. Le dysfonctionnement de la cellule familiale joue un rôle majeur dans l'usage des drogues, la violence, le suicide. Ces difficultés familiales sont poussées à l'extrême dans les cas de maltraitance et d'inceste dont la fréquence est loin d'être négligeable. La carence d'autorité et de sécurité perturbe le jeune enfant.

— *Le milieu*

L'enfant est une éponge affective qui s'imbibe des conflits de son milieu, même s'il ne les perçoit pas clairement ; il souffre d'un mauvais climat social (quartiers) et de l'exclusion.

Chez l'immense majorité des sans domicile fixe (SDF) et des Rmistes, l'enfance a été difficile (sans parents ou séparés d'eux), ils ont souvent été placés en institution ou maltraités. Ceci illustre **l'intrication de facteurs familiaux et sociaux** [87].

- La concentration dans certains **quartiers** de familles et individus à risques y entraîne des dysfonctionnements du système scolaire ; les difficultés à s'exprimer, amplifient alors le désarroi et la violence. L'existence d'une masse critique favorise la constitution de bandes et une atmosphère de frustration et d'insécurité [87].

— *Le changement du mode éducatif* [86]

La vogue d'une éducation sans obligation ni sanction qui avait été préconisée à la fin des années 1940 aux Etats-Unis a rapidement traversé l'Atlantique. Comme l'augmentation de la fréquence des divorces et la libération sexuelle, sont survenues à la fin des années 1960, au moment où se manifestait déjà le malaise des adolescents, et non pas avant celui-ci, on ne peut guère les incriminer comme étant la cause majeure. Par ailleurs le mal-être a débuté vers 1965 en période de prospérité économique et a persisté en période de crise. Il atteint toutes les classes sociales et tous les milieux.

Les enquêtes faites aux États-Unis sur les meneurs du mouvement étudiant de 1967-1968 indiquent qu'ils appartenaient à des familles aisées, intellectuelles, et d'esprit libéral. Le point de départ n'était pas une rébellion contre l'oppression parentale. 1968 n'a donc pas été la cause du malaise mais

plutôt un des ses premiers symptômes. Ces troubles se sont prolongés ou accentués chez les enfants nés après 1955, ils ne sont donc pas spécifiques de la génération née entre 1946 et 1955.

Diverses données donnent à penser que la liberté, la permissivité, l'absence de réprimandes peuvent aboutir à un malaise psychologique, à une déstructuration de la personnalité, ce que les psychiatres appellent *une anomie* avec une absence de contrôle des pulsions instinctives, d'intériorisation des normes et de respect des autres. Des psychiatres français ont décrit le syndrome de carence d'autorité, résultant d'une éducation n'ayant pas enseigné la maîtrise de soi, et la capacité d'endiguer ses instincts. L'absence de repères, une trop grande liberté peuvent déstabiliser ; elles ne favorisent pas la résilience, c'est-à-dire la volonté et la capacité de faire face aux difficultés de la vie [61].

Cependant incriminer l'éducation n'exclut pas le rôle d'autres facteurs, notamment le sentiment de solitude, la diminution de l'estime de soi, qui relèvent d'autres mécanismes sociaux.

- Pour expliquer la gravité de la crise dans les pays latins et catholiques on a invoqué un certain hédonisme, le primat donné à la recherche du plaisir, des sensations, et l'insuffisance d'un surmoi qui n'a pas été développé par le rigorisme et la responsabilisation individuelle des pays nordiques, avec pour effet un enfermement dans le présent.
- Parmi les autres sources de désarroi de la jeunesse, on a évoqué l'image que la société française donne d'elle-même, et le *pessimisme* qui a envahi nos médias. Répéter aux enfants à la radio, à la télévision, que la vie n'a pas de sens, que leur avenir est bloqué, qu'ils sont voués au chômage, à la médiocrité, à cause d'une société en décadence, sur une planète vouée à la destruction en raison de la pollution, de la surpopulation, ne contribue pas à leur donner courage et ambition.

Ce pessimisme est particulièrement marqué en France, il est peut-être lié à la nostalgie que donne le sentiment que la France n'a plus le rang qu'elle avait, aux traumatismes psychiques de la défaite de 1940 et des guerres de décolonisation : l'affaiblissement des religions traditionnelles, puis des « religions laïques » (nationalisme, marxisme) a laissé un grand vide qu'a approfondi encore la remise en cause de l'espérance en un progrès collectif ou individuel. Ce *nihilisme* ambiant a des conséquences sur le psychisme individuel et accentue la crise de la jeunesse.

Il existe un contraste saisissant entre une surestimation des risques provenant des autres (pollution, dioxine, vache folle, radiophobie) et la prise volontaire de risques individuels (drogues, vitesse). En fait, les comparaisons internationales montrent que ces deux attitudes sont corrélées : ce sont dans les pays où les appréhensions sont les plus vives que les prises de risques, les violences contre les autres et contre soi-même, sont les plus

grandes, ce qui suggère qu'il y a, à leur origine, les mêmes facteurs psychiques (désarroi, absence de protection contre la peur de la mort).

Le malaise des jeunes conduit ainsi à une réflexion sur notre société. Il faut rechercher ce que l'on pourrait faire pour donner aux enfants une vision du monde qui les aide à trouver leur place dans la société au lieu de les inciter à se replier sur eux-mêmes, face à un monde perçu comme hostile. D'où **le rôle essentiel de l'éducation** : éducation des enfants dans les familles mais aussi, et peut-être d'abord, **éducation des parents, éducation scolaire**, enfin recours à des messages explicites ou implicites véhiculés par la *télévision* puisque les enfants passent plus d'heures devant le petit écran qu'en classe. L'impact de la violence à la télévision et des jeux vidéos souvent particulièrement cruels sur la mentalité des jeunes nécessiterait des recherches et éventuellement la prise de mesures de protection. C'est une question qu'on ne peut pas continuer à ignorer.

Sans s'étendre sur l'aspect psychologique et sociologique du mal-être de la jeunesse, il faut s'interroger sur ce que l'on peut faire pour en limiter les conséquences. Trois influences sont fondamentales sur le psychisme d'un enfant : la vie familiale qui lui donne de façon explicite (ce qu'on lui dit) et implicite (l'ambiance familiale) l'essentiel de son éducation. La seconde est l'école où il se socialise et où on l'instruit, la troisième enfin est l'ambiance de la société dans laquelle il vit. Voyons ce que l'on peut faire à ces trois niveaux tout au long du développement de l'enfant.

### **Le soutien aux familles**

La notion de famille a beaucoup évolué au cours de ces dernières décennies en raison de l'augmentation du nombre de familles recomposées ou monoparentales. De plus 62 % des mères travaillent en dehors du foyer d'où l'importance de la garde des jeunes enfants. Les pédiatres et les psychologues insistent sur l'importance du développement au cours des premiers mois et années de la vie ; c'est la période dont le bon déroulement conditionne l'avenir de l'enfant. La plupart des déviations observées ultérieurement ont leur origine dans une perturbation à cet âge.

Le rôle des parents et de la famille dans l'éducation des enfants est primordial, il faut donc réunir les conditions permettant à l'éducation familiale de remplir ses missions. Entre 0 et 2 ans l'enfant doit être maintenu dans un milieu stable, sécurisant et une personne doit lui apporter les stimulations indispensables à son développement. Celle-ci devrait être, chaque fois que cela est possible, la mère à qui on recommande, d'ailleurs, d'allaiter pendant six mois. La garde parentale de l'enfant, grâce à un congé suffisamment rémunéré, serait une solution optimale et il faudrait rechercher, dans le cadre d'un politique de la famille, comment la favoriser, en conciliant vie professionnelle et vie familiale et



en s'inspirant des solutions qui ont été adoptées dans d'autres pays, tels la Suède.

Après 24 mois, l'enfant a besoin de sortir du milieu familial, de faire l'apprentissage des relations sociales. Mettre l'enfant, dès cet âge, en école maternelle répond à ce besoin, mais deux tiers des enfants de 2 à 3 ans ne fréquentent pas encore un établissement de ce type, cependant plus de la moitié bénéficient d'un accueil subventionné hors domicile que l'on pourrait donc optimiser.

Un des buts d'une politique familiale devrait être de veiller au maintien d'un environnement affectif satisfaisant pendant les trois premières années en raison des graves conséquences de traumatismes psychiques pendant cette période.

### ***Éducation des enfants et des adolescents***

L'éducation devrait d'une part rendre l'enfant dès ses premières années capable de maîtriser ses instincts, de résister à ses pulsions, de raisonner, d'avoir un esprit critique. Elle pose aujourd'hui problème pour deux raisons : les insuffisances familiales, l'évolution de l'école qui souhaite se cantonner à l'instruction et ne pas se conjuguer avec les familles pour l'éducation.

Cependant, on a introduit dans l'école primaire *l'éducation au civisme* qui devrait constituer le fondement de l'éducation dans ses aspects essentiels : le respect des autres et le respect de soi. *L'éducation à la santé* s'accorde bien avec cette démarche car elle peut faire mesurer à l'enfant l'importance d'un organisme bien portant pour la vie en société et le plaisir de vivre, donc la nécessité de la protection de son organisme contre les dangers et les toxiques. Education à la santé et éducation civique sont complémentaires car apprendre à respecter son propre organisme est la meilleure voie pour apprendre à respecter celui des autres.

La première étape pour améliorer l'éducation est *l'éducation parentale*, c'est-à-dire l'information des parents sur les caractéristiques du développement psychique d'un enfant, ainsi que sur leurs responsabilités et leurs devoirs. Il faut souligner l'intérêt d'études sociologiques permettant d'appréhender leurs connaissances et leurs attitudes. Il faut aussi leur donner des connaissances pédagogiques simples.

Très développée dans certains pays, l'éducation parentale n'est effectuée que dans quelques départements en France, or les parents sont souvent complexés et hésitants, ce qui accroît le désarroi des enfants. Cette formation devrait commencer dès le début de la grossesse. La future mère doit être bien avertie des dangers, pour son futur enfant, du tabac, de l'alcool, de certains médicaments et des drogues illicites.

L'éducation parentale devrait être une des composantes essentielles d'une politique familiale. A côté des parents il faudrait informer les grands-parents qui étant plus libres pourront souvent jouer un rôle utile.

### ***Éducation à la santé à l'école élémentaire***

Elle est inscrite dans les programmes depuis 1998 mais sa mise en œuvre laisse à désirer et vient de faire l'objet d'une analyse critique d'une expertise collective de l'INSERM [68] : manque de programme, d'organisation, de coordination, formation insuffisante des maîtres tant au niveau des IUFM que de la formation continue. Il est urgent de corriger ces défauts car l'éducation à la santé dans les écoles élémentaires, puis dans les collèges, est le meilleur moyen de pallier les inégalités familiales et sociales. Or l'expérience internationale apprend qu'elle n'est efficace que si elle est enseignée par le maître tout au long de l'année, de façon cohérente et continue. Il serait d'ailleurs souhaitable que la sensibilisation des élèves à la santé débute dès l'école maternelle, mais ceci nécessiterait la formation de l'encadrement.

C'est dès la petite enfance qu'il faut faire prendre conscience à l'enfant que la santé n'est pas un don de la nature mais le résultat d'une série d'actions qu'il peut mener pour améliorer celle-ci, de l'hygiène élémentaire (se laver les mains, les dents), au sommeil, à l'exercice physique (les professeurs d'éducation physique pourraient jouer un rôle spécifique en ce domaine) et à l'alimentation, en lui donnant confiance, en évitant de l'effrayer ou de le culpabiliser, mais en insistant sur les aspects positifs de la santé. Il faut donc informer et motiver tous ceux qui entrent en contact avec les enfants (enseignants de toutes disciplines, médecins et infirmières scolaires, etc.).

Une étroite liaison entre parents et enseignants est indispensable.

### ***La prévention pendant l'enfance et l'adolescence***

Nous ne reviendrons pas sur les mesures de prévention souhaitables pour protéger l'enfant contre les maladies infectieuses (strict respect du calendrier des vaccinations, enseignement des règles d'hygiène) et sur le dépistage néonatal.

### ***Le suivi de la croissance et du développement physique et psychique***

Si le premier objectif (connaître la situation sanitaire et sociale des enfants de 0 à 2 ans pour établir une politique de santé répondant à des besoins réels) a été atteint, en revanche le deuxième objectif (dépister le plus tôt possible les infirmités, les inadaptations pour mettre en route un traitement efficace) pourrait être amélioré. Seulement 5 à 7 % des enfants sont dépistés par les examens standards contre 15 % lorsque ceux-ci sont faits par des spécialistes.

Il faut donc mieux former les médecins, les pédiatres qui doivent recevoir une formation en médecine sociale, et le personnel paramédical, mettre au point les tests utilisés, et porter un intérêt particulier à la **santé mentale et sociale**. En effet, aujourd'hui celle-ci constitue le principal problème car le développement psychique d'un individu est un continuum dominé par le vécu de la petite enfance. Dépister les troubles précocement est une notion relativement nouvelle qui devrait être mise en œuvre. Or **l'épidémiologie de la santé mentale est très insuffisante** [89, 90].

Le suivi des enfants dépistés est insuffisant : 40 % des enfants dirigés vers une classe de perfectionnement à 7 ans pour échec au cours préparatoire, présentaient déjà des difficultés à 4 ans.

Cette surveillance de l'enfant intéresse plusieurs services et une liaison devrait exister entre le service départemental de la PMI (0 à 5 ans) et le service d'Etat de la médecine scolaire. La création d'un service unifié de l'enfance préconisée en 1964 dans le rapport Bloch Lainé, n'est toujours pas réalisée.

L'école maternelle et élémentaire devrait contribuer à ce *dépistage*, ne serait-ce qu'en analysant les difficultés scolaires. Celles-ci relèvent de nombreux facteurs, notamment de la condition socio-économique défavorable de la famille et des dissensions familiales. Mais il peut s'agir aussi d'une infirmité sensorielle non dépistée ou d'un trouble du développement. C'est ainsi que le ministère de l'Education nationale vient de mettre au point une campagne pour dépister les troubles du langage chez les écoliers avec la collaboration des enseignants. En effet, il est souhaitable que ces troubles soient dépistés précocement, en particulier à l'école maternelle qui accueille maintenant la totalité des enfants de 3 ans. Encore faut-il que les moyens suffisants soient accordés aux services de PMI.

### **L'adolescence**

C'est la période de crise où il est déjà un peu tard pour agir, néanmoins une intervention rapide peut éviter des évolutions dramatiques. C'est surtout au collège que la *détection des jeunes à risques* peut être efficace et il faut associer enseignants, médecins et infirmières scolaires, service social pour accroître l'efficacité de ce repérage.

De nombreuses mesures ont été préconisées [83], notamment un meilleur encadrement des jeunes dans les quartiers à risques.

*Le désœuvrement entre la fin des classes et le retour des parents au domicile ainsi que pendant les journées sans école* (plus d'un jour sur deux) pose un problème grave aux familles démunies, ou quand les parents travaillent et que les grands-parents ne sont pas disponibles. Or la tendance actuelle à la réduction continue du nombre de jours d'activité scolaire aggrave ce problème et favorise la création de bandes, donc le désarroi des jeunes et la petite

délinquance. Il faut inciter les municipalités à créer des structures d'accueil développant des activités physiques, sportives et culturelles et demander aux familles d'y envoyer leurs enfants. Ces structures devraient être l'objet d'évaluations périodiques et il faut éviter des dérives idéologiques.

### **Centres d'examens de santé**

Dès la création de la sécurité sociale, il a été prévu que tout Français assuré social (et sa famille), pourrait bénéficier d'un *examen de santé* tous les 5 ans. Ces bilans de santé ont évolué en tenant compte du développement du système de soins et des progrès médicaux. Ils ont été offerts en priorité aux sujets en état de précarité et leur contenu modulé en fonction du sexe, de l'âge et des facteurs de risque (guide de recommandation).

En 1992, ils sont devenus les examens périodiques de santé (EPS), modifiant le fonctionnement des 70 centres de santé existants (dont 25 disposent d'un laboratoire de biologie). Leur budget est de 120 millions €. En 1998, 536 000 examens ont été pratiqués chez les assurés de 16 ans et plus de 15 000 chez les enfants de 0 à 4 ans (1,1 % de la population).

La CNAM s'interroge sur le rôle des CES dans le domaine des soins préventifs et sur leur devenir (rapports Marcel Goldberg [17]). Il est envisagé d'offrir des EPS dans les 29 départements français non encore couverts et de les consacrer majoritairement à des situations prioritaires : état de précarité, retraités (en particulier la surveillance des sujets ayant été exposés à des substances toxiques durant leur vie professionnelle).

Par ailleurs, les CES possèdent des données médicales, sociales et administratives informatisées à l'échelon national (système SAGES). Leur personnel, bien formé à l'épidémiologie, participe à des recherches, le plus souvent en partenariat avec d'autres institutions : l'INSERM, l'Institut de Veille Sanitaire, la DGS, les services hospitaliers, etc.

La CNAM propose donc d'intégrer davantage les CES aux mesures de prévention (arrêté de 1992). Il faut réfléchir à la façon de les inclure dans une ambitieuse politique de prévention.

### **Le rôle du corps médical et des professions de santé**

Pour mettre en œuvre une politique de prévention il ne suffit pas d'édicter quelques règles, il faut surtout organiser la préparation et la diffusion des messages de façon à faciliter leur pénétration dans la population concernée. La participation de tous les professionnels de santé est donc essentielle car, chacun dans son domaine de compétence, constitue un vecteur privilégié étant constamment au contact des malades et de leur entourage mais aussi de tous ceux qui se soucient de leur santé. Médecins, pharmaciens, sages-femmes, infirmières, assistantes sociales représentent les référents les plus qualifiés en

matière de conseils et sont placés au centre du système d'information. Mais ils ne sont pas préparés à jouer ce rôle. La santé publique est insuffisamment enseignée en France, on l'a bien vu dans l'affaire du sang contaminé où l'intérêt d'une interrogation des donneurs du sang pour exclure les sujets à risques n'a pas été compris par de nombreux médecins concernés, contrairement à ce qui s'est passé dans d'autres pays européens. De même, les médecins français prescrivent plus largement que leurs confrères européens des antibiotiques pour une simple angine malgré les résistances aux antibiotiques qui en résultent. C'est le manque de formation des médecins en santé publique qui explique aussi les réactions disproportionnées de l'opinion devant des risques mineurs (contaminations toxiques, nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob), le nombre élevé de maladies nosocomiales et les excès médicamenteux.

La formation des médecins s'est jusqu'ici intéressée prioritairement à la pathologie et à la thérapeutique, elle n'était parfois même centrée que sur quelques thèmes en ce qui concerne les futurs spécialistes. Quant aux généralistes, leur formation théorique a été trop souvent faite par juxtaposition de maladies d'organes. Tout au long de cet enseignement, la prévention et l'éducation n'occupaient qu'une faible place, quelques lignes en fin de chapitre. On ne parlait pas, ou guère, de la formation psychique de l'enfant, des problèmes médico-sociaux, des déterminants de la santé, du processus tout au long duquel celle-ci se construit, chaque étape influençant les étapes ultérieures. L'enseignement sur les grandes addictions, les sources d'accidents, les comportements, la diététique, les risques de la sédentarité et de l'obésité était généralement d'une dérisoire brièveté. Les aspects sociaux et économiques des affections et de leur traitement étaient pratiquement ignorés. Dans le cadre de la récente réforme, introduite en 2001, des concertations entre les doyens, le ministère de l'Education nationale et celui de la Santé devraient permettre d'introduire la formation indispensable dans l'enseignement initial et la formation continue. Il faudra examiner attentivement ses conséquences pratiques et évaluer ses résultats et si besoin prendre les mesures nécessaires pour rectifier le tir.

La prévention ne se résume pas à des formules ou à des recettes, elle nécessite une véritable culture. Il ne suffit pas de connaître, il faut comprendre et se convaincre avant d'essayer de convaincre les autres. La prévention est un état d'esprit qui nécessite une imprégnation progressive pendant toute la durée des études et un développement de l'enseignement de la santé publique. La réforme du second et du troisième cycle s'inspire de cette idée, on peut donc espérer que les générations à venir seront mieux préparées à aborder ces sujets. La formation médicale continue (FMC) doit impérativement inclure des cycles consacrés aux questions de santé publique et à la prévention. Les médecins et même les pédiatres n'ont pas toujours une formation suffisante en médecine sociale. Il existe, par ailleurs, un déficit important en pédopsychiatrie

auquel il faudrait remédier. La création d'un Institut national de prévention et de promotion de la santé devrait contribuer à l'élaboration d'une politique de prévention cohérente, commençant dès l'enfance.

L'effort éducatif pour mieux former les intervenants de la prévention, notamment dans le domaine de la santé mentale, doit s'étendre à toutes les professions de santé. Cependant pour que *les médecins généralistes* jouent tout le rôle qui leur revient, il faut aussi *rémunérer correctement leurs actes* notamment les consultations de prévention qui nécessitent un bilan physique et psychologique dont la durée est supérieure à celle d'une consultation classique.

Enfin, un effort est nécessaire dans *la pédagogie de la prévention*, il faut apprendre aux enseignants à faire passer les messages.

### **La méthodologie de la prévention**

L'histoire de la prévention depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle montre que les mesures les plus efficaces se sont initialement heurtées à de fortes et parfois violentes réactions et n'ont été, souvent, que difficilement acceptées : il en a été ainsi pour les mesures d'isolement dans la lutte contre les épidémies de peste, pour l'inoculation de la variole puis de la vaccination pour lutter contre la variole, de l'antisepsie et de l'asepsie préconisées par Semmelweis puis après son échec par Pasteur et que ce dernier, malgré les fondements scientifiques qu'il lui a donnés, n'a imposées qu'après vingt ans de combat, de l'hygiène corporelle à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup> siècle. Aujourd'hui non seulement, comme aux siècles précédents, on demande aux individus d'agir contre leurs idées préconçues et leurs habitudes, mais on s'oppose à leurs penchants et à des addictions qui sont sources de plaisirs immédiats (tabac, alcool, bonne chère) : donc de sacrifier le présent pour préserver l'avenir.

Encore plus qu'au siècle précédent, la prévention doit donc être fondée sur des données scientifiques robustes pour éviter toute contestation.

### ***Toute action de prévention doit comporter trois étapes :***

#### *Préparation technique*

**Le rassemblement des données épidémiologiques et physiopathologiques** capables de contribuer à l'estimation des bénéfices escomptables et des inconvénients de la mesure proposée (**estimation du rapport coût-efficacité avec le maximum de précision possible et en donnant les marges d'imprécision**). Cette estimation peut inclure l'aspect psychosociologique du risque et des mesures prises pour lutter contre lui. On peut ainsi demander explicitement aux experts, outre les avantages, les résultats (quantitatifs) escomptés et les risques sanitaires, d'analyser l'acceptabilité par le public, les

conséquences sociales, organisationnelles, politiques, générées par la décision envisagée [38]. Cependant cette analyse n'est destinée qu'à aider les décisions politiques.

### *Décision politique*

Le travail d'expert ayant été accompli, il revient aux décideurs politiques (ministre, gouvernement, parlement) de juger si la mesure est acceptable, à quel niveau doit être prise la décision et si elle justifie un large débat public. Une transparence est indispensable à toutes les étapes de cette prise de décision. C'est sans doute là une conséquence majeure du principe de précaution [156, 170] qui exige que, quelle que soit la décision, celle-ci soit commentée et expliquée. Dans tous les cas, et surtout si l'on s'oppose à des intérêts économiques puissants ou à des réticences du public, le débat et la prise de décision doivent être accompagnés par une *campagne d'information et d'éducation*. Une loi n'est respectée que s'il existe un consensus autour d'elle. Par exemple, aujourd'hui, interdire le téléphone portable au volant n'a de chance de succès que si préalablement on a longuement expliqué les dangers de cette façon de conduire.

### *Suivi administratif*

La décision une fois prise, c'est à l'administration qu'il devrait revenir d'assurer son suivi : mettre en œuvre son application et évaluer son résultat. L'histoire contemporaine de la prévention en France est un florilège **de lois excellentes qui ont été peu, ou mal, appliquées (Loi Evin, Education à la santé à l'école, Réglementation de la circulation routière, etc.) sous la pression d'intérêts économiques ou corporatistes ou faute de moyens et de volonté politique**. Il faut éviter le renouvellement de tels échecs ; il serait donc souhaitable de confier cette responsabilité à des structures diligentées à cet effet, protégées contre les pressions extérieures et qui rapporteraient régulièrement les résultats de leur mission au gouvernement et au parlement. L'ANAES assure le suivi des mesures de santé publique. Quelle que soit la solution retenue les mécanismes de suivi et d'évaluation sont indispensables.

## **Prévention et système de santé**

- Il est difficile de faire le bilan du *budget de la prévention* primaire en France car celle-ci est financée par des voies très diverses. Il serait cependant utile d'y parvenir, ne serait-ce que **pour comparer l'efficacité et le coût des différentes actions**.

Dans le cadre du budget de l'Assurance maladie, il existe un fond national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire (FNPEIS) dont les dépenses en 2001 ont été de 2 317 MF, soit 353 M € (sur un budget total d'environ 140 milliards €, soit 0,2 %). Cependant, certaines actions de prévention

primaire (consultation anti-tabac, prévention des maladies cardiovasculaires) sont remboursées par l'Assurance maladie, et il est souvent difficile de distinguer ce qui relève de la prévention et des soins. De plus une partie importante du budget du Comité français d'éducation à la santé, de celui de la MILDT, de plusieurs agences spécialisées (Institut de Veille Sanitaire, etc.) une partie du budget de la Direction générale de la santé, de la Direction générale de l'alimentation (au ministère de l'Agriculture) sont destinées à la prévention. Il faudrait encore y ajouter les dépenses des collectivités locales, la PMI, les dépenses consacrées à l'éducation à la santé à l'école, à la prévention des accidents de la circulation. Il est difficile d'individualiser ces dépenses dans le budget des différents services. Ceci, cependant, serait très utile. A titre d'exemple indiquons que pour la lutte anti-tabac, les dépenses semblent de l'ordre de 20 M €/an.

Au total, les dépenses de prévention doivent être de l'ordre de quelques pourcents du budget consacré aux soins. Le rapport sur les comptes nationaux de la santé pour 2000 estimait la dépense de prévention à 3,4 milliards €. Une étude du ministère de la Solidarité les estime, en 1999, à 1,5 milliard € [31] mais ces chiffres englobent la prévention secondaire (dépistage).

- La France a connu divers « scandales » de santé publique au cours de la décennie 90, plus que tout autre pays développé, ce qui d'ailleurs ne prouve pas que les fautes y aient été plus graves. Le manque de contrôle (sang contaminé), les retards (amiante), ont altéré la confiance des Français et provoqué un traumatisme politique et administratif.

La réponse apportée a été la multiplication du nombre d'Agences spécialisées dont le but, et le résultat, ont été d'accroître les compétences disponibles ; mais cette évolution a entraîné un morcellement des attributions, à la périphérie du ministère de la Santé et de la Direction Générale de la Santé. Il faut ajouter à cela les conflits entre l'Etat et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés qui dispose des moyens financiers. **La coordination et la supervision des agences et autres organismes demeurent un point crucial.** En effet « les Etats ont la responsabilité de la santé de leur peuple » (Constitution de l'OMS) ; donc *la prévention, notamment la sécurité sanitaire, sont des responsabilités régaliennes et les décisions politiques relèvent de l'Etat* même si celui-ci l'a déléguée à d'autres entités. La loi de décentralisation a confié aux Conseils Généraux des responsabilités dans le domaine de la prévention notamment secondaire, que les départements sont souvent dans l'incapacité d'assumer, ne serait-ce que parce que nombre d'entre eux ne se sentent pas qualifiés, ce qui peut entraîner des inégalités entre les Français. En revanche la Région, dont la taille serait plus appropriée, n'a pas de compétence en ce domaine [2].



- Les crises médiatiques récentes ont occulté un problème particulièrement grave : *l'absence de vision à long terme de la politique de prévention*. Trop souvent d'excellentes intentions n'ont pas été suivies d'actions efficaces et la politique a été velléitaire ou a manqué de cohérence et de continuité. Il est utile d'analyser les insuffisances afin de proposer des solutions. Citons-en quelques-unes :
  - absence de continuité dans la stratégie globale : aucun effort pour faire respecter des lois excellentes (loi Evin sur tabac, accidents notamment accidents de la circulation) ;
  - recul devant les groupes de pression (alcool) ;
  - bonnes décisions non suivies d'effets, faute de moyens et de volonté politique (protection des non-fumeurs, éducation à la santé à l'école) ;
  - absence d'une stratégie clairement définie faisant l'objet d'un consensus (drogues illicites), d'où incertitude et désarroi de l'opinion aboutissant à une sous-estimation des risques ;
  - pas de mise en perspective, information du public incohérente, voire trompeuse (ainsi pour la malnutrition : le public s'obnubile sur la sécurité alimentaire qui est satisfaisante et s'inquiète pour la présence en quantités minimales de produits dont le risque est hypothétique ou faible alors qu'il méconnaît les vrais problèmes : déséquilibres alimentaires, surpoids et obésité). Pas de politique familiale répondant aux besoins de l'enfant alors que la famille a un rôle clé dans la formation des enfants, donc la prévention ;
  - **l'étiquetage des produits alimentaires est une démonstration d'incohérence** dans les décisions : on donne des informations inutiles et incompréhensibles, pour satisfaire des fantasmes, alors qu'on ne fournit pas les informations fondamentales pour la santé : le nombre de calories, le contenu en graisses saturées et non saturées, la teneur en sodium ;
  - **absence de proportionnalité entre les sommes qui sont consacrées à la lutte contre les différents facteurs de risque et la morbidité ou la mortalité que ceux-ci occasionnent**. Le budget de différentes actions répond davantage à des pressions de l'opinion qu'à un souci d'efficacité (en radioprotection par exemple crédits minimes pour les utilisations médicales des rayonnements qui sont à l'origine de 95 % de l'irradiation d'origine humaine, alors que la radioprotection concernant l'énergie nucléaire, qui ne délivre que 1 % de l'irradiation d'origine humaine, bénéficie de crédits plusieurs centaines de fois supérieurs [150]) ;
  - balkanisation des responsabilités : par exemple en ce qui concerne les enfants, le département est responsable de la protection sanitaire de la famille et de l'enfance, notamment de la PMI (avec les inégalités

territoriales que cela comporte), la médecine scolaire et l'éducation à la santé à l'école du ministère de l'Education, l'information sur la nutrition du ministère de la Santé, les cantines scolaires des municipalités, la vaccination et les soins bucco-dentaires du Fond National de Prévention et des Caisses Nationales d'Assurance Maladie et, semble-t-il, personne spécifiquement de la santé mentale.

• Pour éviter de tels errements, il **faudrait structurer l'organisation de la prévention**. Quelques recommandations peuvent être formulées :

- La nature multi ministérielle de la prévention nécessite *une coordination* (le ministre en charge de la santé devrait disposer du budget principal, l'assurance maladie, afin d'avoir un poids suffisant. La proposition selon laquelle le ministère de la Santé devrait être chargé de l'assurance maladie, faite dans un rapport précédent [2], est ainsi renforcée).
- Une vision globale de la prévention est nécessaire d'où le besoin d'une *structure impartiale et critique*. Déjà évoquée dans un rapport sur la santé publique en 1989, cette nécessité avait conduit à la création du Haut Comité de la Santé Publique, qui était présidé par le ministre de la Santé, situation peu favorable à la distinction fondamentale entre l'étape d'expertise et l'étape de décision et qui pouvait limiter la liberté d'expression du HCSP. Il est nécessaire que soit renforcée l'indépendance du Haut Conseil de la Santé qui le remplacera et de réfléchir à la façon dont pourrait être assurée l'association à ce conseil des départements ministériels concernés.
- La préparation technique des décisions peut relever d'Agences et de la structure qui remplacera le HCSP, mais une intégration des données est nécessaire pour élaborer une stratégie globale et persévérante. Ceci est d'autant plus indispensable que certaines structures relèvent de plusieurs ministères (santé, environnement, industrie, travail), voire sont interministérielles (MILDT). Certains aspects cruciaux de la prévention (par exemple éducation à la santé à l'école, médecine scolaire, politique familiale, services de contrôle des ministères de l'agriculture, de l'économie, de l'environnement), sont dévolues à des ministères autres que celui de la santé. Eviter la cacophonie, les décisions démagogiques, les rivalités entre services ou entre ministères, les conflits de compétence, les effets d'annonces contradictoires, les pertes de temps consacrées à une coordination et à des arbitrages permanents est indispensable si l'on veut être efficace. La Direction Générale de la Santé pourrait être le lieu naturel d'une telle *intégration, d'une coordination, du suivi des actions*, mais il faudrait lui en donner l'autorité et les moyens. Sinon il faudra créer une structure capable de le faire. ***Il est impératif, par ailleurs, de bien délimiter les missions respectives des différentes agences.***

- L'État doit réformer son mode de fonctionnement et annoncer un plan pour chaque action. Il doit distinguer l'étape de définition des objectifs techniques, du processus de décision politique et enfin de celle d'exécution qui comporte la désignation d'un responsable et des moyens financiers et humains. Les lois ne doivent pas être dénaturées par des décrets ou des circulaires. *Une gestion moderne, par objectifs, et un suivi annuel* s'avèrent essentiels pour éviter les annonces sans lendemain. La généralisation du dépistage du cancer du sein a ainsi été annoncée pour l'année prochaine par quatre ministres successifs.
- Pour assurer la continuité nécessaire, la plupart des actions de prévention devraient disposer de budgets pluriannuels.
- L'État a su renforcer le niveau de compétence par la création d'agences, mais il n'a pas encore assuré *l'indépendance et la transparence de l'expertise et du processus de décision*. L'existence de **contrepouvoirs** et une **évaluation indépendante** des actions sont indispensables.
- En cohérence avec un rapport précédent sur le rapport coût/efficacité des soins [2], la Région apparaît comme le niveau géographique le mieux adapté à une *déconcentration dans le domaine de la santé et notamment de la prévention*, ce qui nécessiterait une révision de la loi de décentralisation. En complément aux actions nationales de l'Etat, la région pourrait être expérimentalement chargée d'une mission spécifique et décentralisée, donc sous sa responsabilité technique et financière, en ce qui concerne plusieurs des aspects de la prévention primaire qui fait l'objet de ce rapport.
- Le système de soins est éclaté structurellement et professionnellement. Il est donc difficile d'assurer la continuité de la prise en charge des Français. Si le carnet de santé des enfants assure correctement sa fonction, il n'en a pas été de même de celui des adultes à cause du manque de préparation, de l'ambiance conflictuelle qui l'a entouré. L'utilisation des cartes à mémoire ne restera pas confinée aux seuls aspects financiers, mais avant de se lancer dans la constitution d'un « dossier médical », source de conflits et d'enjeux de pouvoirs, il semble pertinent, dans un premier temps, de mettre en place la *mémorisation des informations nécessaires à la prévention* primaire et secondaire dont l'acceptabilité sera quasi-universelle.

## Recherches en prévention

Un des grands progrès de ces deux dernières décennies a été la mise en place d'un *système de surveillance de la santé* : registres du cancer, observatoires de santé, réseaux d'alerte, expertise collective de l'INSERM, etc. Colligées par l'Institut de Veille Sanitaire et l'INSERM (les responsabilités respectives de ces deux organismes gagneraient à être précisées), ces données sont examinées par le HCSP et la DGS.

Des efforts permanents demeurent cependant indispensables pour accroître l'exhaustivité, l'efficacité et la fiabilité de cette collecte. La mise en œuvre d'un contrôle de qualité et d'une évaluation régulière par des experts indépendants apparaissent indispensables car il existe parfois des contradictions et certains chiffres ont été mis en doute (par exemple mortalité par maltraitance ou fréquence des suicides chez les jeunes).

De plus, on manque cruellement de données fiables sur la santé mentale des enfants et l'impact des facteurs familiaux et sociaux sur cette santé mentale.

*Le perfectionnement et la professionnalisation des registres* du cancer pourraient permettre, comme dans de nombreux autres pays, tout en respectant la confidentialité des données, de connaître à côté de l'incidence des cancers, leur gravité et leur évolutivité, et d'analyser les facteurs géographiques influençant les comportements (précocité du diagnostic).

*La collecte des données sur les maladies infectieuses*, en particulier les MST et le sida, mériterait d'être améliorée ; les maladies à déclaration théoriquement obligatoire ne sont plus assez bien connues. La fin du service national prive l'épidémiologie de renseignements précieux. Les règles rigides sur la confidentialité des données handicapent l'épidémiologie et les enquêtes prospectives, alors que dans d'autres pays, aussi respectueux que nous de la confidentialité des individus, il est possible de façon anonyme et sans risque d'indiscrétion, de recueillir et utiliser les données indispensables à la mise en œuvre de la prévention (par exemple origine géographique des sujets) [40].

*Le développement de recherches fondamentales en biostatistiques et méthodes mathématiques en épidémiologie* est nécessaire, car la mise en évidence de risques relatifs faibles, les études prévisionnelles et les études écologiques (comparaison entre populations) sont difficiles à mener et posent des problèmes méthodologiques ardues (voir chapitre *Méthodologie statistique* dans *rapport sur la pollution atmosphérique* [161]). Elles nécessitent des approches qui ne sont pas assez développées en France. Il en est de même pour l'étude des relations dose-effet.

A côté de la collecte et du traitement des données épidémiologiques, plusieurs ordres de recherches sont nécessaires.

## **Recherches psychosociologiques**

Il faut aborder, avec l'aide des sciences humaines, les principaux facteurs de risque : pourquoi les jeunes acceptent, voire recherchent, les comportements nocifs ? Privilégient-ils le présent sur l'avenir ? Comment faire passer les messages de la prévention, qu'il s'agisse de l'exposition au soleil ou des addictions aux drogues licites et illicites ? Quelle est la représentation de la drogue, de la vitesse, de la prise de risque ? L'étude du mal-être de la jeunesse, de la violence, des suicides nécessite d'étroites coopérations entre

épidémiologie et sciences humaines. La *coopération entre sciences médicales et humaines est particulièrement insuffisante en France*. Les indispensables *études de cohortes* se heurtent à de nombreux obstacles juridiques, administratifs et humains qu'il conviendrait d'analyser et de surmonter.

La perception des risques (et le rôle de l'information) constitue un autre grand domaine de recherches, notamment en raison de son influence sur l'allocation des ressources et les décisions politiques.

### **Recherches épidémiologiques et physiopathologiques** pour identifier les causes des maladies

C'est une recherche médicale classique qui relève des grandes institutions (INSERM, CNRS, etc.). Elle est indispensable pour prévenir les maladies encore mal connues dans leur étiologie, et leur prévention. La France dispose d'un potentiel de recherche important (INSERM, CNRS, INRA, Universités, Laboratoires pharmaceutiques, etc.) et d'une bonne organisation des soins (médecine publique et privée). Elle pâtit cependant d'un fort cloisonnement entre les diverses structures (individualisme, corporatisme) et d'une liaison insuffisante avec les autres pays européens qui ralentissent les applications médicales des progrès fondamentaux. L'exemple des antioestrogènes en prévention des cancers du sein illustre ce cloisonnement. Malgré l'avance acquise en France sur les mécanismes d'action des récepteurs des œstrogènes et des antioestrogènes, c'est aux Etats-Unis que les essais cliniques randomisés de prévention des cancers du sein se sont développés et que le raloxifène a été proposé dans la prévention de l'ostéoporose.

Il faut favoriser les recherches de transfert des connaissances fondamentales vers les applications médicales en prévention. Il faut accentuer l'effort de décroisonnement entre les organismes de recherches et le monde médical, favoriser les recherches fondées sur des modèles proches de la pathologie humaine ainsi que les projets européens associant des équipes compétentes travaillant sur les mêmes molécules avec les mêmes critères.

Pour améliorer la recherche en prévention, il semble indispensable de lancer des actions concertées afin de faciliter les contacts entre les chercheurs (l'INSERM et le CNRS), qui pour la plupart ne sont pas médecins, et les médecins engagés dans une recherche clinique rigoureuse. Les enquêtes épidémiologiques doivent, chaque fois que c'est possible, être complétées par des études d'intervention.

### **Recherche sur les facteurs de risque – Toxicologie – Faibles doses**

Une grande partie de la prévention est fondée sur les risques des faibles doses d'agents physiques (UV, rayonnements ionisants [157, 159, 162]) ou chimiques. Il existe, dans certains cas, une bonne concordance entre les données

expérimentales et épidémiologiques, ce qui permet une évaluation plausible des risques des faibles doses. Cependant, même dans ces cas, l'évaluation des risques pour des doses cent ou mille fois plus faibles que celles pour lesquelles des effets ont été observés nécessite des extrapolations dont la signification est discutable [177, 189]. On utilise souvent pour les effectuer (en cancérologie mais aussi en d'autres domaines de la toxicologie) la relation linéaire sans seuil. Cette relation a été proposée au début des années 1960 et était fondée sur des modèles de cancérogenèse qui sont périmés depuis qu'on a mis en évidence le rôle primordial des mécanismes de sauvegarde (réparation de l'ADN, apoptose, processus de signalisation intra et intercellulaire) et la complexité de la cancérogenèse chez l'homme [157, 162, 189]. Cependant, faute de meilleurs modèles, on continue à l'utiliser, tout en connaissant les limites et les défauts de cette approche. Or de nombreuses normes et des règlements sont fondés sur les évaluations faites avec cette relation, qui pourrait donc être à l'origine d'angoisses non justifiées et de gaspillages importants [190]. Il devient donc indispensable d'étudier la validité de cette relation tant sur le plan de la toxicologie fondamentale que de l'épidémiologie (avec l'aide de modèles statistiques appropriés), notamment en ce qui concerne l'impact sur la santé des différents types de pollution. L'introduction du principe de précaution rend ces recherches particulièrement urgentes.

### ***Médecine prédictive et gènes de susceptibilité***

Le séquençage du génome humain et les résultats que l'on peut en attendre sur la fonction des gènes et leur signification concernant le risque des maladies fait espérer, à terme, des progrès importants dans des actions de prévention ciblées en fonction de gènes de susceptibilité [15]. Il faut rechercher les cas où la découverte de ces gènes peut conduire à des actions bénéfiques pour le sujet. La médecine prédictive pourrait aussi, à terme, conduire à une chimio-prévention à « la carte », quand ses bénéfices l'emportent sur les risques.

### ***Chimio-prévention et Pharmacovigilance***

On prescrit de plus en plus des médicaments à visée préventive dans le but d'accroître l'espérance de vie et sa qualité. Cela nécessite une pharmacovigilance accrue, pour éviter des conséquences néfastes initialement impossibles à prédire. Par exemple certaines statines appliquées en prévention cardiovasculaire ont été récemment retirées du marché. Les mesures de chimio-prévention doivent être basées sur des données rigoureuses apportées par des essais cliniques randomisés. Les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause ou de l'andropause, l'aspirine en prévention des maladies cardiovasculaires, nécessitent de telles études et un long suivi. La pharmacovigilance doit être développée et tenir compte non seulement des données françaises mais aussi de tous les essais effectués dans le monde.

### **Recherches sur les facteurs extra sanitaires qui influencent la santé**

Organisation sociale, exclusion et précarité, équilibre psychique et épanouissement personnel, les déterminants de la santé sont nombreux et fortement corrélés. La santé peut être altérée par des mécanismes extrêmement divers, tels que le mauvais usage du système de soins, les traumatismes psychiques pendant la petite enfance, etc. L'influence du vécu de la petite enfance est cruciale. Trop peu de recherches sont effectuées dans ce domaine en France.

**L'éducation** a une importance essentielle à tous les âges, encore faut-il apprendre à la faire et à en évaluer les résultats : la *recherche en pédagogie* de la prévention doit être développée.

De façon générale, on peut, par ailleurs, noter que la France est plus lente que les pays les plus avancés pour mettre en œuvre une prévention fondée sur les nouvelles connaissances. Ce fut le cas pour les cancers du poumon et le tabac, l'amiante, le sida. Ces retards ont été source d'une altération de la confiance envers le pouvoir politique et la communauté médicale. Il faut y remédier par une meilleure liaison entre recherche et santé publique.

Enfin une *recherche opérationnelle* sur l'évaluation de l'efficacité des diverses actions en prévention, la détection et la correction de leurs insuffisances, est indispensable.

Etant donné les **risques que comportent la dispersion des moyens** entre de nombreuses agences, il semblerait logique que la coordination des recherches en prévention soit confiée à l'INSERM, dont c'est la vocation.

### **CONCLUSION**

La situation en France présente des points forts et la santé y est dans l'ensemble satisfaisante. La situation actuelle ne doit cependant pas faire oublier les menaces pour l'avenir, car le développement des addictions aux drogues licites et illicites pendant l'adolescence devrait avoir de graves conséquences sur la santé à l'âge adulte, on le voit déjà en ce qui concerne les effets du tabagisme sur la santé des femmes. Le système de soins dans l'ensemble fonctionne bien et c'est sur lui que repose l'essentiel de la *prévention individuelle* qui dans de nombreux domaines (par exemple maladies cardiovasculaires, caries dentaires, mort subite des nourrissons) a été très efficace. Néanmoins la prévention est restée le parent pauvre des soins. Certes, il faut se féliciter de l'intérêt que la prévention suscite depuis quelques années et des efforts qui sont actuellement effectués pour lui donner un cadre juridique et institutionnel. Mais des réformes s'imposent : il faut que les médecins et les autres professions de santé reçoivent la formation nécessaire et qu'ils aient le temps de s'y consacrer. La **prévention doit être profession-**

**nalisée, organisée et rémunérée.** La codification des consultations de prévention devrait permettre, par exemple, des bilans initiaux, l'aide à l'arrêt pour les fumeurs et les victimes d'autres addictions. L'information, l'éducation sanitaire demandent du temps, ceci doit être reconnu. Ces activités préventives demandent, dans certains cas, une compétence donc une formation spécifique et éventuellement une reconnaissance de ces compétences. Ce sont là des conditions indispensables pour passer d'un système de soins à un système de santé.

La *prévention collective*, celle dont la responsabilité incombe à l'Etat, aux régions et aux départements nécessite des réformes profondes afin que soit rendue possible une stratégie globale, cohérente, durable, dont les résultats seraient évalués de façon indépendante, à intervalles réguliers. Dans ce cas aussi, il est temps de comprendre qu'il faut fonder ces actions sur des structures stables, dotées de moyens suffisants et jugées sur leurs résultats. Simultanément, il faut lutter contre les cloisonnements qui interdisent une stratégie d'ensemble pourtant indispensable et mettre fin à la balkanisation actuelle.

La stratégie doit être fondée sur :

- *la collecte de données fiables* et une information objective des administrations, de la communauté médicale et du public car **les sur ou sous-estimations des risques entraînent à la fois des angoisses injustifiées, des distorsions dans l'allocation des budgets et des incohérences aux différents niveaux administratifs de décision ;**
- *une procédure de décision* tenant compte des aspects techniques et politiques. La rapidité des décisions, quand les connaissances sont acquises est un facteur fondamental de crédibilité ;
- *une politique de communication* pour expliquer les orientations et justifier les sanctions est d'autant plus nécessaire que la prévention doit faire face à de nombreux groupes de pression qui pour des raisons diverses (financières, économiques, idéologiques) tentent soit de dissimuler les risques (exemple : ceux du tabac, de l'alcool, de la malnutrition, de la vitesse), soit au contraire de les mettre en exergue pour favoriser ou défavoriser certaines activités.

Au niveau de l'Etat, il faut introduire une symétrie entre le financement de la prévention et celui des soins. La prévention ne peut plus se satisfaire de faux-semblants et d'incantations sans sanction, comme on l'a vu dans de nombreux domaines (la lutte contre les accidents de la circulation, les drogues licites ou illicites). Il ne faut pas confondre le vote d'une loi et l'effort qu'il faut effectuer pour assurer sa mise en œuvre. **Une décision ne prend son sens que si elle est mise en œuvre, donc si on y consacre des moyens suffisants.** On le voit bien pour le respect des non-fumeurs prévu par la loi Evin



ou l'éducation à la santé à l'école, domaines cruciaux dans lesquels insuffisamment d'actions concrètes ont été faites sur le terrain. Dans ces domaines comme dans tout autre, le contrôle de qualité et l'évaluation par des experts indépendants s'imposent. La gestion de la prévention doit être le fruit d'une coopération étroite entre professionnels de santé, enseignants, spécialistes des sciences humaines et de la communication sous l'impulsion des pouvoirs publics. Il revient aux pouvoirs publics de motiver et d'encadrer les nombreuses bonnes volontés. La prévention devrait être l'un des volets fondamentaux d'une politique de santé, cependant une politique véritable de prévention ne peut exister que dans le cadre d'une politique de santé clairement affichée et s'imposant à tous les rouages de l'Etat. Toute incohérence est, dans ce domaine, extrêmement dommageable.

L'Académie nationale de médecine est, quant à elle, prête à assumer ses responsabilités dans ce domaine et à jouer le rôle de proposition et de critique qui est le sien.

#### REMERCIEMENTS

Le groupe de travail exprime sa reconnaissance aux personnalités auditionnées, les professeurs Lucien Abenhaïm (Directeur Général de la Santé), Hubert Allemand (Professeur de Santé Publique – Médecin Conseil National – CNAM), Christian Bréchet (Directeur Général de l'Inserm), Gilles Brücker (Chargé de Mission – Cabinet du ministre de la Santé), Jacques Drucker (Directeur de l'Institut de Veille Sanitaire), Jean-François Girard (ancien Directeur Général de la Santé – Conseiller d'Etat), Claude Got (Professeur honoraire), Joël Ménard (Ancien Directeur Général de la Santé – Faculté de Médecine Broussais – Hôtel Dieu), M<sup>me</sup> Bernadette Roussille (Déléguée Générale – Comité Français d'Education pour la Santé), Pr Roland Sambuc (Vice-Président du Haut Comité de la Santé Publique). Leurs remarques et suggestions ont été d'une grande valeur pour la préparation de ce rapport. Le groupe remercie aussi très sincèrement, pour leurs critiques constructives, les personnes qui ont bien voulu accepter de relire ce rapport, notamment M<sup>me</sup> Nicole Maestracci (Présidente de la MILDT), les Pr Alain Rérat, André Rico, et Roland Rosset, membres de l'Académie de médecine, le Pr Alain-Jacques Valleron, membre correspondant de l'Académie des Sciences, les Pr François Grémy, Hélène Sancho-Garnier et le Dr Anne Tursz.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 5 février 2002, a adopté ce rapport à l'unanimité.*

---

MOTS-CLÉS : TABAC. ALCOOLISME. TROUBLES LIÉS SUBSTANCES TOXIQUES. ACCIDENT CIRCULATION. ACCIDENT DOMESTIQUE. SANTÉ MENTALE. MÉDECINE SOCIALE. ÉDUCATION ENFANT. ALIÉNATION.

KEY-WORDS (Index Medicus) : TOBACCO. ALCOHOLISM. SUBSTANCE-RELATED DISORDERS. ACCIDENTS, TRAFFICS. ACCIDENTS, HOME. MENTAL HEALTH. SOCIAL MEDICINE. CHILD REARING. SOCIAL ALIENATION.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### Références Générales

- [1] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Pour un dépistage systématique des anomalies des lipides sanguins avant l'âge de 20 ans. (J.L de Gennes). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 1337-1344.
- [2] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — La situation internationale de la France du point de vue du coût et de l'efficacité des soins médicaux (M. Legrain). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 179-201.
- [3] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Les tests génétiques — Prédire ou médire ? (A. Munnich). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, 184, 1009-1022.
- [4] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Les méthodes de mesures de la densité minérale osseuse et des marqueurs du remodelage osseux (C. Dreux et P. Delmas). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 1561-1580.
- [5] ACADÉMIE DES SCIENCES. — Environnement et santé. *Comptes-rendus Acad. Sc.* (Science de la vie), 323 (2000), 593-664.
- [6] ACADÉMIE DES SCIENCES. — ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — La santé en France (M. Tubiana, H. Sancho-Garnier, J.F. Bach, G. Nicolas, A.J. Valleron). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002 (sous presse).
- [7] AGORA (Éthique, médecine, société). — Idéologie de la prévention n° 30, 1994.
- [8] AUQUIER L. — Prévention et maladies de la hanche — Colloque Inst. Sc. Santé, 1984.
- [9] BAADE P.D., BALANDA K.P., LOWE J.B. — Changes in skin protection behaviours, attitudes, and Sunburn : in a population with the highest incidence of skin cancer in the world. *Cancer Detect. Prevent.* 1996, 20, 566-75.
- [10] Baromètre santé, premiers résultats 2000. — Enquêtes auprès des 12-75 ans, CFES.
- [11] BASTUJI-GARIN S., GROB J.J., GROGNARD C., GROSJEAN F., GUILLAUME J.C. — Melanoma prevention. Evaluation of a health education campaign for primary schools. *Arch Dermatol*, 1999, 135, 936-940.
- [12] BAUDIER F., GUILBERT P., GAUTHIER A. — Femmes/Hommes. Des comportements contrastés (2001). Baromètre santé 2000. *Adsp*, n° 34, 9-13.
- [13] BOUVIER-COLLE M.H., VALLIN J., HATTON F. — Mortalité et causes des décès en France. Inserm (1990).
- [14] Colloque La santé en France au XXI<sup>e</sup> siècle : Quelles perspectives ? — Session « La prévention », p. 97-206. Colloque Singer Polignac (M. Tubiana), Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.
- [15] DAUSSET J. — La médecine prédictive, quel avenir ? — *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, 184, 1363-1359.
- [16] GENNES, J.L. de. — Dernières avancées majeures de la lipidologie dans les domaines de l'athérosclérose et de la prévention. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 17-79.
- [17] GOLDBERG M. — Rapport d'expertise sur l'activité et l'orientation des centres d'examen de santé. CNAM 2000, 95 p.
- [18] GUIZE L., BENETS A., THOMAS F., MALMEJAC A., DUCIMETIERE P. — Cholestérolémie et mortalité totale, cardiovasculaire ou par cancer — Étude d'un cohorte de 220 000 personnes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 631-651.

- [19] Haut Comité Santé Publique. — La santé en France 1994 —1998. La documentation Française, Paris, 1998.
- [20] Haut Comité de Santé publique — La santé en France 2002.
- [21] Health Determinants in the E.U. — Evora Conference proceedings, 1 vol — Lisbon 2000.
- [22] HENRION R., COSTES J.M., BECK F., LEGLEYE S., PERETTI-WATEL P. — Sur les journées d'appel de préparation à la défense. Premiers résultats d'une enquête sur la santé et les comportements des jeunes. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 445-450.
- [23] HILL C., DOYON F., SANCHO-GARNIER H. — L'épidémiologie des cancers. Paris : Flammarion 1997.
- [24] La France en bref. Insee, 2000.
- [25] La santé en Europe. — Rapport OMS. OMS, publications régionales, Série Européenne 1997, 4, 83.
- [26] MÉNARD J. — Comment progresser encore dans la prévention — L'exemple des maladies cardiovasculaires, p. 127-136 *In* La santé en France au XXI<sup>e</sup> siècle : quelles perspectives ? Colloque Singer Polignac (M. Tubiana), Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.
- [27] Ministère de la Santé (Le ministre délégué) — Une politique de Santé — Mars 2001.
- [28] MONERET-VAUTRIN D.A. — Aspects actuels des allergies alimentaires : nécessité d'une allergeo-vigilance. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 943-962.
- [29] Panorama de la Santé en France. — Communautés Européennes et OMS 1997.
- [30] SALEM G., RICAN S., JOUGLA E. — Atlas de la santé en France. I — Les causes de décès. Ministère de la Solidarité et de l'Emploi. Paris : John Libbey Eurotext 1999.
- [31] TABUTEAU D. — Les nouvelles ambitions de la politique de prévention. *Droit Social* n° 12, 1085-1089, déc 2001.
- [32] TUBIANA M. — Conclusion de la table ronde sur la prévention, p. 199-206 *In* La santé en France au XXI<sup>e</sup> siècle : quelles perspectives ? Colloque Singer Polignac (M. Tubiana), Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.

### **Santé et Facteurs économiques**

- [33] EVANS R.G., BARRER M.L., MARMOR T.R. — Etre ou ne pas être en bonne santé. Biologie et déterminant sociaux de la maladie — Paris : John Libbey Eurotext 1996.
- [34] Haut Comité de Santé publique. — Allocation régionale des ressources et réduction des inégalités de santé. ENSP, Rennes 1998.
- [35] KOVÉSS-MASFETY Y. — Précarité et santé mentale. Paris : Doin 2001.
- [36] Haut Comité de Santé Publique. — La progression de la précarité en France et ses effets sur la santé. ENSP — Rennes 1998.
- [37] Les inégalités sociales de santé (A. Leclerc, D. Fassin, H. Grandjean, M. Kaminski, T. Lang). Inserm — la Découverte. Paris 2000.
- [38] SETBON M. et al. — Risques et sécurité sanitaire, critères, méthodes et procédures utilisées dans le processus de décision de sécurité sanitaire. Nov. 2001 — Direction Générale de la Santé.

### **Infections**

- [39] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Risque de contamination de l'enfant par le VIH et gestes obstétricaux (R. Henrion). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1999, 183, 829-834.

- [40] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Sur l'opportunité dans la déclaration obligatoire de l'infection par le VIH dès son stade sérologique (P. Boulard, C. Laverdant). *Bull Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 699-702.
- [41] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Rapport Infections nosocomiales et responsabilité médicale (G. Blancher). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 1175-1184.
- [42] BÉGUÉ P. — Influence des vaccinations sur l'épidémiologie des maladies infectieuses. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 927-939.
- [43] CAZEIN F., PINGET R., LOT F., DAVID D., PILLONEL J., LAPORTE A. — Tendances récentes du SIDA en France (janvier 1998 — juin 2000). *Bull. Epid. Hebd.*, 2000/ N° 52.
- [44] DESENCLOS J.C. — Le retour de la syphilis en France : un signal de plus pour renforcer la prévention. *Bull. Epid. Hebd.*, 2001, n° 35-36.
- [45] DICLEMENTE R.J. — Development of programmes for enhancing sexual health. *Lancet*, 2001, 358, 1828-9.
- [46] DUPIN N., JANIER M., HALIOUA B., YASDANPANAH Y., MERTZ J.P., SALMON D., CRÉMIEUX A.C., SOAVI M.J., DARIOSECO J.P., PASSERON A., COUTURIER E. — Étude clinico-épidémiologique de 78 cas de syphilis précoce (données préliminaires). *Ann Derm Vénéréol*, 2001, 128 (hors série 2), 35.
- [47] GOULET V., SEDNAOUI P., MASSARI V., LAURENT E. (Biologistes de RENAGO, médecins chargés des actions de santé dans les Conseils Généraux des Départements). — Confirmation de la recrudescence des gonococcies en France depuis 1998. *Bull. Epid. Hebd.*, 2001, n° 14.
- [48] HALIOUA B., GERGELY A., CESSOT G., BEUMONT-MAUVIEL M., ZAK DIT ZBAR O., MEUNIER N., VASSEUR V., LUNEL F. — Bilan des six années d'activité (1995-2000) d'un centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et du dispensaire anti-vénérien (DAV) de la prison de la santé à Paris. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, 128 (hors série 2), 33.
- [49] Institut de Veille Sanitaire. — Surveillance du sida en France. Situation au 30 septembre 2001. *Bull. Epid. Hebd.*, 2001, n° 47.
- [50] WAUGH M.A. — Renaissance of venereal diseases in Europe. — *JEADV*, 2001, 15 (Suppl. 2), 1-103.

## **Santé Mentale, Santé des jeunes, Suicide**

- [51] Actes journée Internationale pour la prévention du suicide (UNPS), 1997-1998-1999-2000-2001.
- [52] Approche de la recherche de l'action médico-sociale précoce. — Association Nationale et Centres d'Action Médico-sociales Précoces (ANECAMPS), Paris 1999, 1 vol. 65 p.
- [53] Assemblée Nationale. — Rapport 871 (La maltraitance), mai, 1998.
- [54] BAUDRY P. — Conflit, image du corps et rapport à la mort *In* Souffrances et violences à l'adolescence. ESF Edit. Paris 2000, p. 13-38.
- [55] BOUKRIS S. — Souffrance d'adolescents. Paris : Jacques Garchin ed., 1999.
- [56] BOULARD P., ARTHUIS M. — Pour une prévention de la violence des adolescents et des enfants. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1996, 180, 1503-1513.
- [57] BOULARD P., ARTHUIS M. — Plaidoyer de l'Académie nationale de médecine pour une nouvelle circulaire concernant l'éducation à la vie affective et sexuelle dans les établissements d'enseignement. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 1285-1287.

- [58] CHOQUET M. — Point de vue épidémiologique *In* « Souffrance et violence à l'adolescence ». ESF édit. Issy les Moulineaux 2000, p. 75-104.
- [59] CHOQUET M., LEDOUX S. — Adolescents, enquête nationale. Inserm, Paris 1994.
- [60] COHEN-SOLAL J., GOLSE B (sous la direction de). — Au Début de la vie psychique. Paris : Odile Jacob, 1999.
- [61] CYRULNIK B. — Un merveilleux malheur. Paris : O. Jacob 1999.
- [62] DUBOIS G., MOREL P. et PREEL J. — Évaluation de l'action de dépistage et d'éducation sanitaire bucco-dentaire en milieu scolaire. Rapport au Conseil d'administration de Premutam, octobre 1984.
- [63] DUCHÉ D.J. — Le mal-être des adolescents. Paris : Hermann, collection Ouverture médicale, 1994.
- [64] GUEDENEY A., LEBOVICI S. — Interventions psychothérapeutiques parents-jeunes enfants. Paris : Masson, 1997.
- [65] Haut Comité de Santé Publique — Rôle de l'environnement dans la santé des enfants et des jeunes. Juin 1995, 49 pages.
- [66] Haut Comité de Santé Publique. — La souffrance psychique des adolescents et des jeunes adultes. ENSP édit., Rennes 2000.
- [67] Haut Comité Santé Publique. — Santé des enfants, santé des jeunes. Paris : La documentation Française, 1997.
- [68] INSERM — Expertise collective. — Education à la santé des jeunes. Démarches et Méthodes, Ed. Inserm, 2001.
- [69] LAGRANGE H. — Reconnaissance, délinquance et violences collectives. *Esprit*, Oct. 2000, 268, p. 131-152.
- [70] La maltraitance des enfants (dossier). — *Revue Internationale de Pédiatrie*, 294, 3, 5, 6-36, 1999.
- [71] LEBOVICI S., WEIL-HALPERN F. — Psychopathologie du bébé. Paris : PUF, 1989.
- [72] Les bilans de santé de l'enfant. — CNAM 1990, 1 vol, 65 pages.
- [73] Les nouveaux défis du dépistage néonatal. — Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) 1998 — 17 pages.
- [74] MAURY M., LAMOUR M. — Alliances autour du bébé. Paris : PUF, 2000.
- [75] NIGARD A., DU DIVONNE G. — Le suicide en France, Eléments statistiques. Actes journée nationale pour la prévention du suicide (UNPS), 1998, 72-79.
- [76] Observation Nationale de l'enfance en danger. — La lettre. Les constats de l'année 2000. Nov 2001.
- [77] OMS. — La prévention des suicides — Indications par professions de santé primaire (JM. Bertolote Coordinateur). OMS, Genève 2002.
- [78] POMMEREAU X. — Avoir mal, mettre à mal p. 104-136 *In* Souffrances et violences à l'adolescence. Paris : ESF Edit., 2000.
- [79] Prévention des suicides et tentatives de suicide. — Etat des lieux 1995-1997, CNAM, Mutualité Française, FNORS (Premutan).
- [80] ROUSSILLE B., ARWIDSON P. — L'éducation pour la santé est-elle efficace ? Comité Français éducation pour la santé, 1998.
- [81] SÉNÉCAL J., ROUSSEY M., GOUA-BEKOK C. — Infanticide et Ethique. *Concours Médical*, 115, 35, 3560-66, 1993.

- [82] SÉNÉCAL J., BUSSIÈRE E., ROUSSEY M., MORELLEC J., PEDRONO G. — Les certificats médicaux obligatoires de la première enfance : un outil épidémiologique méconnu. *Bull. Acad. Natle. Méd.*, 2001, 185, 724-747.
- [83] Souffrance et violences à l'adolescence. — Paris : ESF Edit, 2000
- [84] SPENCER D.J. — Suicide and anomy. *J. Royal Society Medicine*, 1997, 90, 86.
- [85] Suicide. An unnecessary death (Ed. D. Wasserman). Martin Dunitz — London 2001.
- [86] TUBIANA M. — L'éducation et la vie. Paris : O. Jacob 1999.
- [87] TUBIANA M. — La santé et la ville : santé physique et santé mentale. *Comptes-rendus Acad. Sc. Paris.* (Sciences de la vie). 324, 757-767, 2001.
- [88] TULEU F., LECORPS P. — Éducation pour la santé — Comité Français d'Éducation pour la Santé — La santé de l'homme, 2001, 353, 63 p.
- [89] TURSZ A. — Connaissance de la pathologie mentale de l'enfant : l'apport de l'épidémiologie. *Archiv. Pediat.*, 2001, 8, 191-203.
- [90] VIGNAT J.P. — La santé mentale en France. Etat des lieux. *Santé publique*, 1999, 2, 127-135.
- [91] ZEANAH C.H., Jr (edited by). — Handbook of infant mental health — New-York the Guilford press, 1993.

## **Alimentation**

- [92] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Rapport « Alimentation et cancer » (Tubiana M., Darnis F., de Thé G., Rico A., Rosset R.). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 1887-1897.
- [93] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Pour une utilisation et une conception améliorée des réfrigérateurs domestiques (G. Blancher). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, 184, 627-678.
- [94] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — ACADÉMIE D'AGRICULTURE DE FRANCE — ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE. — La chaîne du froid et l'aliment (G. Blancher). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 1173-1174.
- [95] AMES B.N., GOLDE L.S. — Environmental pollution, pesticides and the prevention of cancer. *Faseb J*, 1997, 11, 1041-1052.
- [96] APFELBAUM M. — L'alimentation : Sécurité et prévention. Les risques à court et moyens termes, p. 139-147 *In* La santé en France au XXI<sup>e</sup> siècle : quelles perspectives — Colloque Singer Polignac (M. Tubiana) Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.
- [97] APFELBAUM M. — Risques et peurs alimentaires. Paris : O. Jacob édit., 1998.
- [98] Baromètre Santé nutrition 1996, adultes éditions CFES — Vanves 1997.
- [99] BELLISLE F. — Le comportement alimentaire humain. *Cahiers Nutr. Diet.*, 2001, 36, 4.
- [100] DE CASTRO J. — Physiological, environmental and subjective determinants of food intake in humans : a meal pattern analysis. *Physiology and behavior*, 1988, 47, 1129-1185.
- [101] Haut Comité de Santé Publique. — Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France. Enjeux et propositions. Rennes : ENSP 2000.
- [102] I.A.R.C. Handbooks on cancer prevention. Weight control and physical activity. Vol 6. 2002. Lyon.
- [103] POTTER E.D. — Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. World cancer research fund and American institute for cancer research. Washington DC, 1997, 670 p.
- [104] RIBOLI E., DECLOITRE F., COLLET-LIBBING C. — Alimentation et Cancer. Paris : Tec Doc., 1996.

- [105] TUBIANA M. — L'alimentation : sécurité et prévention. Les risques à long terme. p. 151-168 *In* La santé en France au <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle : quelles perspectives ? Colloque Singer Polignac (M. Tubiana) Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.
- [106] WILLETT W.C. — Diet and health : What should we eat ? *Science*, 1994, 264, 532-537.

#### **Addiction (tabac, alcool, drogues illicites)**

- [107] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Rapport sur le Cannabis. (P. Lechat). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 1281-1283.
- [108] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Rapport sur le tabagisme passif (M. Tubiana, J. Trédaniel, D. Thomas, M. Kaminski, A.J. Sasco). *Bull Acad. Natle Méd.*, 1997, 181, 727-766.
- [109] ALIAGA Ch. — Le tabac : vingt ans d'usage et de consommation. INSEE Première, Octobre 2001, n° 808.
- [110] BAILLY D. — Troubles neuropsychiatriques liés à la MDMA (ecstasy). *Encéphale*, 1999, 25, 595-602.
- [111] BAUER U.E., JOHSON T.M., HOPKINS R.S., BROOKS R.G. — Change in youth cigarette use and intentions following implementation of a tobacco control program. *JAMA*, 2002, 284, 723-728.
- [112] BECK F., PERETTI-WATEL P. — EROPP 99 : enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions relatives aux Psychotropes. Rapport de recherche OFDT, 2000.
- [113] BECK F., LEGLEVE S., PERETTI-WATEL P. — Rapport ESPAD France 1999 (contribution OFDT), à paraître.
- [114] BECK F., CHOQUET M., HASSLER C., LEDOUX S., PERETTI-WATEL P. — Consommation de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999, Tendances n° 6, 2000.
- [115] BECK F., LEGLEVE S., PERETTI-WATEL P. — Regards sur la fin de l'adolescence : consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD 2000, Paris : OFDT, 2001, 220.
- [116] BERGER G. — La loi relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme. Rapport d'évaluation, Octobre 1999.
- [117] CANTOR-GRAAE E., NORDSTROM L.G., McNEIL T.F. — Substance abuse in schizophrenia : a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Res.*, 2001, 48, 69-82.
- [118] DEHAENE P. — La grossesse et l'alcool. Que Sais-je. Paris : PUF, 1995.
- [119] DELCROIX M. — La grossesse et le Tabac — Que Sais-Je. Paris : PUF, 1999.
- [120] Drogues et Toxicomanies. Indicateurs et tendances. — Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 1999.
- [121] Drogues et usages : chiffres clés. — Drogues Savoir plus. Livret de connaissance. CFES, décembre 1997.
- [122] DUBOIS G. — La nécessaire internationalisation de la lutte contre le tabagisme. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 935-953.
- [123] HIBELLE B., ANDERSSON A., AHLSTROM S., BALAKIREVA, BJARNASSON T., KOKKEVI A., MORGAN M. — The 1999 Espad report : alcohol and other drug use among students in 30 European countries, Stockholm, CAN, 2000, 362 p.

- [124] HICKS J.J. — The strategy behind Florid's truth campaign. *Tobacco control*, 2001, 10, 3-5.
- [125] HILLEMAND B. — De quelques axes souhaitables dans la prévention de l'alcoolisation et de l'alcoolisme. I) La prévention Primaire. *Sem. Hop. Paris*, 1994, 70, 256-264.
- [126] HILLEMAND B. — De quelques axes souhaitables dans la prévention de l'alcoolisation et de l'alcoolisme. II) Les préventions secondaires et tertiaires. *Sem. Hop. Paris*, 1994, 70, 305-311.
- [127] HILLEMAND B., JOLY J.P. — Centre d'Hygiène Alimentaire et prévention de l'alcoolisation et de l'alcoolisme : essor ou déclin. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1990, 174, 1021-1030.
- [128] HILLEMAND B. — Éducation de la santé sur l'alcool, nécessaire abandon d'un message purement quantitatif. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1993, 17, 1115-1122.
- [129] HIRSCH A. — Nécessité d'une stratégie globale. A propos de l'addiction. p. 115-122 *In* La santé en France au XXI<sup>e</sup> siècle : quelles perspectives — Colloque Singer Polignac (M. Tubiana) Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.
- [130] INSERM — Alcool : Effets sur la Santé — Expertise Collective de l'Inserm, sept 2001.
- [131] INSERM. — Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ? Expertise collective 2001, Inserm, Paris.
- [132] INSERM. — Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Expertise Collective, 1998, Inserm, Paris.
- [133] JACQUET L. — L'Alcool : étude économique générale, ses rapports avec l'agriculture, l'industrie, le commerce, la législation, l'impôt, l'hygiène individuelle et sociale. Préface de G. Clemenceau. Paris, Masson Edit., 1912 (945 pages).
- [134] Journal Officiel de la République Française. — Décret n° 98-1229 du 29 décembre 1998 relatif aux centres mentionnés à l'article L 355-1 du Code de Santé Publique. *J.O.* du 20 décembre 1998, p. 19822-19823.
- [135] KALANT H., CORRIGAL W., HALL W., SMART R. — The health effects of cannabis. Centre for addiction and mental health, Toronto, 1999, 526 p.
- [136] LAURE P., RICHARD D., SEMON J.L., PIROT S. — Psychostimulants et amphétamines. *Revue Documentaire Toxicologie*, 1999, 1, 1-16.
- [137] LECHAT P. — Le dépistage des substances illicites chez les conducteurs de véhicules impliqués dans un accident mortel. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 887-888.
- [138] LEDERMANN S. — Alcool, Alcoolisme, Alcoolisation. Données scientifiques de caractères physiologiques économiques et sociales. INED Cahier n° 20. Paris, PUF Edit., 1956 (314 pages).
- [139] Ministère de la Santé et de la Solidarité. — Le tabagisme passif (Rapport B. Dautzenberg). *La documentation française*, 2001, 200 pages.
- [140] LEDERMANN S. — Alcool, Alcoolisme, Alcoolisation. Mortalité, Morbidité, Accidents du travail. INED Cahier n° 41. Paris, PUF Edit., 1964 (613 pages).
- [141] MURA P., GAULIER J.M., GOULLE J.P., VINCENT F., MOULSMA M., KINTZ P. — Prévalence de l'usage récent de psychotropes licites et illicites chez 900 conducteurs accidentés : comparaison avec 900 témoins. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2001, 13, 306.
- [142] NORDMANN R., JUILLET P. — Motifs récents d'inquiétude à propos du cannabis. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 1185-1186.
- [143] OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies). — Rapport annuel 2000 sur l'état du phénomène de la drogue dans l'Union européenne. Luxembourg, Office de publications officielles des Communautés européennes, 2000, 50p.



- [144] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). — Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances 2002, Paris : OFDT, 2002, 368 p.
- [145] OFDT. — Rapport TREND, Tendances récentes, rapport OFDT, mars 2000, 98 p.
- [146] OGBORNE A.C., SMART R.G., WEBER T., BIRCHMORE-TIMMEV C. — Who is using cannabis as a medicine and why : an exploratory study. *J. Psychoactive Drugs*, 2000, 32, 435-443.
- [147] PETERSON A.V., KEALEY K.A., MANN S.L. — Hutchinson smoking prevention project long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention. *J. Nat. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1979-1991.
- [148] Plan Triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances (1999, 2000, 2001). — Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. *La documentation française*, 1999.
- [149] PONTIERI F.E., MONNAZZI P., SCONTRINI A., BUTTARELLI F.R. — Behavioral sensitization to heroin by cannabinoid pre-treatment in the rat. *European J. Pharmacol.*, 2001, 421, R1-R3.
- [150] OROBSON P. — Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br. J. Psychiatry*, 178, 107-115.
- [151] ROQUES B. — Problèmes posés par la dangerosité des drogues. Rapport au secrétaire d'état à la santé, mai 1998.
- [152] SOURNIA J.C. — Sur une mise à jour médicale des divers codes de comportement des mesures contre l'alcoolisme. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1997, 181, 355-360.
- [153] Synthèse du plan gouvernemental de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances, 1999-2000-2001. — Drogues Savoir plus. Livret de connaissance. CFES, décembre 1997.
- [154] TICKLE J.J., SARGENT J.D., DALTON M.A. et al. — Favorite movie stars, their tobacco use in contemporary movies, and its associations with adolescent smoking. *Tobacco control*, 2001, 10, 18-22.
- [155] TUBIANA M. — Le tabac et la lutte contre le cancer. *Oncologie*, 2000, 2, 235-250.

#### **Pollution et principe de précaution**

- [156] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Le principe de précaution, santé et décisions médicales. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, 184, 869-993.
- [157] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Energie Nucléaire et Santé (G. de Thé, A. Aurengo, M. Legrain, R. Masse, M. Tubiana). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1999, 183, 1233-1246.
- [158] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Sur la radioprotection (G. de Thé). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, 184, 1571-1573.
- [159] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — Irradiation Médicale, déchets, désinformation : un avis de l'Académie nationale de médecine (G. de Thé, M. Tubiana, A. Aurengo, R. Masse). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, sous presse.
- [160] ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. — La médecine et le principe de précaution (G. David, G. Nicolas, C. Sureau). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2000, 184, 1545-1568.
- [161] ACADÉMIE DES SCIENCES. — Cadas. — Pollution atmosphérique due aux transports et santé publique — Rapport Commun n° 12 Paris, 1999.
- [162] ACADÉMIE DES SCIENCES. — Problèmes liés aux faibles doses des rayonnements ionisants, Rapport n° 34 — 1995.
- [163] ARON E. — A propos de la vaccination contre l'hépatite B. Plaidoyer pour un principe de protection. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186 (sous presse).

- [164] BHATIA R., LOPIPERO P., SMITH A. — Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*, 1998, 9, 84-91.
- [165] BIGNON J., HABERT C., REDJAL Y. — Inventaire des fibres de substitution à l'amiante. *Arch. Mal. Prof. Méd. Trav.*, 2000, 61, 75-94.
- [166] CANTOR K.P. — Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control*, 1997, 8, 292-308.
- [167] DOLL R., PETO R. — The cause of cancer — Quantitative estimate of avoidable risks of cancers. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1981, 66, 1191-1308.
- [168] Editorial : Caution required with the precautionary principle. *Lancet*, 2000, 326, 265.
- [169] ETERLINE P.E. — Cancer produced by nonoccupational asbestos exposure in the USA. *J. Air. Pollut. Control. Assoc.*, 1983, 33, (4), 318-322.
- [170] EWALD F., GOLLIER C., de SADELEER. — Le principe de Précaution. Que Sais-je, Paris : PUF 2001.
- [171] FEINENDEGEN J., POLLYCOVE M. — Biological responses to low doses of ionizing radiation : detriment versus hormesis. *J. Nuclear Medicine*, 2001, 42, 17N-27N and 26N-37.
- [172] GODSTEIN B.D. — The precautionary principle and scientific research are not antithetical. *Environ. Health Perspect.*, 1999, 107, A594-5.
- [173] Haut Comité de la Santé Publique : Politiques publiques, pollution atmosphérique et santé, Juin 2000.
- [174] Inserm (Expertise Collective). — Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris : Inserm 1997.
- [175] KAISER J. — Endocrine disrupters. Panel cautiously confirms low dose effects. *Science*, 2000, 290, 695-697.
- [176] KOURILSKY P., VINEY G. — Le principe de précaution (rapport au Premier Ministre). Paris : O. Jacob, 2000.
- [177] LAVE L.B. — Hormesis : implication for public policy regarding toxicants. *Ann. Rev. Public Health*, 2001, 22, 15-33.
- [178] LOUBIÈRE S., ROTILY M., DURAND-ZALESKI I., COSTAGLIOLO D., MOATTI J.P. — L'introduction de la PCR dans le dépistage du virus de l'hépatite C dans les dons de sang : du mesusage du principe de précaution. *Médecine sciences*, 2001, 17, 344-349.
- [179] MATTEI J.F. — Les liens entre la santé et l'environnement notamment chez l'enfant. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Rapport 2588 (Assemblée Nationale) et 245 (Sénat), 1996. Vol 1 : conclusions des rapporteurs 272 p. — Vol 2 : contributions des membres des groupes de travail 255 p.
- [180] MOIVILLE C. — Principe de précaution et organisation mondiale du commerce le cas du commerce alimentaire. *Journal du droit international*, 2000, 127, 263-297.
- [181] MOUTEL G., HERVÉ C. — Les risques d'une application aveugle du principe de précaution en médecine : nécessité de prendre en compte les acquis de l'éthique médicale dans l'élaboration du droit de la santé. *La Presse Médicale*, 2001, 30, 125-128.
- [182] OSIUS N., KARMAUS W., KRUSE H., WITTEN J. — Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107, 843-849.
- [183] POCKOCK S.J., SMITH M., BAGHURST P. — Environmental lead and children intelligence : a systematic review of epidemiological evidence. *British Medical Journal*, 1994, 309, 1189-1197.
- [184] RAFFENSPERGER C., TICKNER J. — Protecting public health and the environment : implementing the precautionary principle. Washington : Island press 1999.

- [185] ROBERTS D.H., MANGUIN S., MOUCHET J. — DDT house spraying and re-emerging malaria. *Lancet*, 2000, 356, 330-332.
- [186] SAUTEREAU D., PALAZZO L. — Pincés à biopsies à usage unique en endoscopie digestive : sage décision ou caricature du principe de précaution ? *Gastroenterologie clinique et biologique*, 2001, 25, 653-655.
- [187] SCHAUER P., DORNOW R. — Psychological disorders and environmental pollution. *Gesundheitswesen*, 2001, 63, 79-84.
- [188] SMITH A.G. — How toxic is DDT. *Lancet*, 2000, 356, 267-268.
- [189] TUBIANA M. — Radiation risks in perspective, irradiation induced cancer among cancer risks. *Radiat. Environ. Biophys*, 2000, 39, 3-16.
- [190] TUBIANA M., VROUSOS C., CARDE C., PAGÈS J.P. — Risque et Société, Edit. Nucléon, Gifs/s/Yvette, 1 vol, 1999.
- [191] VAN LEEUWEN J.A, WALTNER-TOEWS D., ABERNATHY T., SMIT B., SHOUKRI M. — Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987-1991. *International Journal of Epidemiology*, 1999, 28, 836-840.
- [192] VANTRAEVERS P., MAIGNE J.Y. — Manipulation cervicales et principe de précaution. *Revue du rhumatisme* (Ed. Française), 2000, 67, 349-354.

## **Accidents**

- [193] GOT C. — Risquer sa peau. Paris : Bayard Presse, 2001.
- [194] GOT C. — Accorder les moyens avec les objectifs (à propos de la sécurité routière), p. 105-114 *In* La santé en France au xxi<sup>e</sup> siècle : quelles perspectives ? Colloque Singer Polignac (M. Tubiana) Nucléon Gif/s/Yvette, 2001.
- [195] LÉVÊQUE B. — L'enfant et les accidents. *In* « L'enfant et sa santé ». Doin 1987, 821-46.
- [196] Direction Générale de la Santé. — Les accidents de la vie courante. Ministère du travail et des affaires sociales. *La documentation française*, 1997.
- [197] TURSZA A., GERBOIN-REAOLLE P. — Les accidents de l'enfant en France. Quelle prévention ? Quelle éducation ? INSERM 2000.

## **Accidents de travail et maladies professionnelles**

- [198] Conditions de travail : bilan 2000. Direction de relation du travail, 364 pages, ISBN 2-11-092666-X.
- [199] DENIEL A. — Rapport de la Commission instituée par l'Article 30 de la Loi n° 96-1160 du 27 décembre 1996 de financement de la Sécurité Sociale pour 1997, Octobre 1997.
- [200] DORION G., LENOIR D. — Rapport du groupe de travail sur la modernisation de la réparation des accidents du travail et des maladies professionnelles, Juillet 1991.
- [201] Eurogip : Étude sur les maladies professionnelles en Europe : aspects statistiques, Avril 1999.
- [202] LÉVY-ROSENWALD. — Rapport de la Commission instituée par l'Article D.176-1 du Code de la Sécurité Sociale, 29 septembre 1999.
- [203] MASSE R., ZEGGAR H. — Réflexions et propositions relatives à la réparation intégrale des accidents du travail et des maladies professionnelles, Juin 2001.

## **ANNEXE 1**

### **Le Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause. Risques et bénéfices (§ 2.7.3)**

Henri ROCHEFORT (5-02-2002)

**Texte rédigé avec l'aide des experts du groupe THS : JP Boissel, Ph. Bouchard, G. Bréart, F. Clavel, C. Cornu, P. Delmas, C. Dreux, F. Kутten, V. Ringa, H. Rozenbaum, C. Sureau.**

Le THS de la ménopause par les œstrogènes n'est pas seulement le traitement des symptômes fonctionnels de la ménopause mais également quand il est prolongé un essai de prévention primaire des conséquences dues à la carence œstrogénique : ostéoporose, maladies cardio-vasculaires, protection neuro-nale, etc. sans augmenter le risque de cancers hormono-dépendants et d'accidents thrombo-emboliques, [10, 11, 13].

#### **Situation du problème**

Bien qu'en France le taux de mortalité des femmes après la ménopause soit faible par rapport à d'autres pays, la morbidité est cependant importante. Concernant le THS, il est devenu nécessaire de se baser sur des études épidémiologiques rigoureuses pour proposer une prévention efficace et ciblée. Dans ce domaine, les États-Unis avec la Grande-Bretagne ont pris une avance importante, mais avec d'autres préparations pharmaceutiques que celles utilisées en France. Nous allons donc être obligés d'initier des recherches cliniques spécifiques en Europe si l'on veut prévenir des dérives dans les prochaines décennies et ne pas être contraints d'abandonner nos préparations au bénéfice des produits américains.

Les mesures de prévention chez la femme après la ménopause constituent un problème de santé publique même si le bilan actuel est bon, mais il faut plus de recul

- 1 — En France, plus de 10 millions de femmes sont ménopausées et environ 30 % de femmes entre 50 et 60 ans utilisent le THS, mais un plus faible pourcentage 15 % le continue pendant plusieurs années. En 2025, près de 50 % des femmes seront ménopausées.

Le traitement par les œstrogènes a un effet immédiat bénéfique (bouffées de chaleur, dépression, trophicité cutanéomuqueuse, etc.) justifiant leur prescription croissante par les médecins généralistes et les gynécologues. Cependant, l'évaluation des risques et bénéfices du THS prolongé à visée préventive est insuffisante en France et en Europe avec les préparations (œstrogènes et progestatifs) utilisées. Les pratiques médicales ne sont pas basées sur des démonstrations cliniques établies, fiables et consensuelles (« Evidence Based Medicine » [12, 12b]) ce qui rend difficile actuellement la mise en place d'une politique de prévention basée sur le THS prolongé chez la femme ménopausée.

- 2 — La fréquence des maladies cardio-vasculaires augmente très nettement chez les femmes après la ménopause et devient une cause majeure de mortalité. De même pour l'ostéoporose et les fractures responsables d'une morbidité importante.

L'incidence des cancers du sein augmente aux États-Unis et en France où ils constituent encore la première cause de mortalité par cancer chez la femme (une femme sur 10 sera atteinte). L'origine de cette augmentation est inconnue : l'augmentation d'exposition aux œstrogènes est possible, mais le retard à la différenciation de la glande mammaire (effet protecteur de la 1<sup>ère</sup> grossesse avant 25 ans) est aussi à considérer. Cela nécessite plus de recherches en physiopathologie (voir § 3.5)

- 3 — L'augmentation exponentielle des connaissances fondamentales sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la cancérogenèse et de l'action des hormones ovariennes au niveau de leur gène cible contraste avec les faibles retombées médicales en prévention. Citons ces dernières années les découvertes d'un 2<sup>ème</sup> récepteur des œstrogènes (RE) [2], de co-modulateurs variés pouvant expliquer des effets différents selon les tissus [2a], d'actions non génomiques rapide des œstrogènes sur les membranes plasmiques pouvant expliquer certains effets neurologiques et vasculaires [3], la précision au niveau moléculaire des changements conformationnels différents induits par les œstrogènes agonistes et antagonistes [4] ; le progrès dans la compréhension des mécanismes de vieillissement cellulaire (cf. colloque Ac. Méd. et Sci. 29 oct. 2001), la description de divers gènes régulés par les hormones ovariennes et de significations variées (voir réf. dans 7 et 8), enfin, le séquençage de la totalité du génome humain qui permet d'envisager à terme des progrès importants en Médecine dans l'introduction de nouvelles cibles thérapeutiques et préventives. Concernant les **œstrogènes** et principalement l'oestradiol, il y a un relatif consensus international sur leurs mécanismes d'action, bien que des différences en fonction des voies d'administration et des doses soient encore à préciser. En revanche, les avis divergent de part et d'autre de l'Atlantique concernant l'effet des **progestatifs** sur les glandes mammaires, le système cardio-

vasculaire et l'os, d'autant que des progestatifs différents sont utilisés aux États-Unis et dans notre continent. Globalement les progestatifs par voie générale sont contre indiqués aux États-Unis chez les femmes non hystérectomisées.

Malgré l'avance acquise en France sur les mécanismes d'action des récepteurs des œstrogènes et des **anti-œstrogènes** dans les unités INSERM, c'est aux États-Unis que les essais cliniques randomisés de prévention des cancers du sein se sont développés [37] et que le Raloxifène a été proposé dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique en remplacement des œstrogènes [1, 16, 38]. D'autres molécules (ou SERM) qui auraient tous les avantages des œstrogènes sans leur inconvénient devraient être développées en association avec les industries pharmaceutiques.

### **Au plan clinique la balance risque-bénéfice n'est plus claire**

Du fait de la fréquence croissante d'utilisation de ces traitements à visée préventive, il est indispensable de disposer à terme d'informations fiables et consensuelles sur les indications, les risques et les bénéfices du THS. Les progrès dans les mécanismes d'action des œstrogènes et progestatifs et les études expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont constitué la base théorique de l'utilisation de plus en plus large du THS par œstro-progestatifs ou par œstrogène seul chez la femme hystérectomisée. *A priori*, les bénéfices attendus devaient l'emporter nettement sur les risques d'autant que les premières études épidémiologiques rétrospectives et de cohortes étaient encourageantes. Cependant la situation est devenue récemment préoccupante dans le cadre d'une médecine fondée sur des preuves. En effet, les résultats des études cliniques épidémiologiques (cas témoins, randomisées en double aveugle, etc.) réalisées dans les pays anglo-saxons (États-Unis et Grande-Bretagne) avec des molécules (Premarin = œstrogènes conjugués équins et Acetate de Medroxyprogesterone), différentes de celles utilisées en France et en Europe continentale (19, 25, 26, 27, 29), risquent de ne pas pouvoir être extrapolées à la pratique médicale du THS en France. Très schématiquement, un THS prolongé à visée préventive peut entraîner deux types de risques et trois types de bénéfices potentiels :

- 1 — En cancérologie : le risque très élevé de cancer de l'endomètre [9] est prévenu par l'hystérectomie ou le plus souvent en France par l'association à un progestatif qui pourrait être appliqué *in utero*. Le risque de cancer du sein augmente progressivement et devient non négligeable à partir de 5 ans de THS [34]. Mais ces cancers sont de meilleur pronostic [34, 35, 35a] (diagnostic plus précoce ou effet anti-invasif des œstrogènes ? [6]). Ce risque pourrait être accentué par l'association à un

progestatif d'après les études anglo-saxonnes [36]. Ceci est controversé en France bien que non validé [33]. L'effet favorisant du THS sur les cancers de l'ovaire est possible [38b]. Enfin les œstrogènes protègeraient contre le cancer du côlon [14].

- 2 — Le risque thrombo-embolique est légèrement augmenté, surtout avec les œstrogènes *per os*. Un mauvais état veineux est une contre indication.
- 3 — Le bénéfice majeur est la protection contre l'ostéoporose, cause d'invalidité très importante chez les femmes à partir de 60 ans (Cf. le rapport du Service d'Expertise Collective de l'INSERM (1996) sur l'ostéoporose [16] et le rapport Prévention de l'Ostéoporose (§ 2.7.4).
- 4 — Pour le bénéfice cardio-vasculaire, la situation a évolué récemment.  
Bien que la fréquence des accidents artériels, coronariens augmente après la ménopause, le bénéfice en prévention primaire n'est pas encore démontré (une étude est en cours aux États-Unis) [26]. En revanche, le THS est contre indiqué en prévention secondaire (en cas d'accidents antérieurs) : alerte de l'*Am. Heart Ass.* 2001 [18, 19, 20, 22, 25, 27].
- 5 — Pour la protection neuronale, l'effet bénéfique des œstrogènes sur la mémoire, les démences et l'état dépressif est également l'objet de débats [39-42].

Au total, la quasi absence d'information épidémiologiques et d'essais contrôlés randomisés sur l'effet des molécules actuellement utilisées en France doit rendre prudent sur l'utilisation prolongée de cette chimio-prévention et impose une amplification des recherches cliniques évaluant ces risques et ces bénéfices.

Les recherches biologiques de transfert pourraient permettre d'aider à définir ces risques pour chaque catégorie de femme et de proposer une **prévention ciblée et adaptée à chaque femme**.

Ainsi des recherches cliniques épidémiologiques et biologiques d'interface deviennent une priorité pour mieux connaître l'importance des bénéfices et surtout, selon le principe de précaution, éviter les risques entraînés par une chimio-prévention non adaptée (§ 2.6).

### **Propositions d'actions prioritaires pour développer la prévention chez ces femmes**

L'avantage de la prévention chez les sujets âgés est que les recommandations seront plus facilement suivies que par des adolescents, cette population étant évidemment volontaire pour réduire leur risque de maladies et augmenter leur qualité de vie.

Cependant la Médecine doit donner des messages clairs, consensuels, en

s'appuyant sur des faits démontrés cliniquement [12, 12b]. Tout en reconnaissant que l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause avec H. Rozenbaum et les laboratoires pharmaceutiques jouent un rôle essentiel d'enseignement post-universitaire, les participants du groupe THS se sont accordés pour souhaiter une concertation accrue en France et en Europe afin d'établir des règles de bonne pratique médicale concernant la prise en charge du THS prolongé de la Ménopause à visée préventive du fait de l'évolution rapide des connaissances. Cette concertation devrait réunir les praticiens (publics et privés) engagés dans cette prise en charge, les laboratoires pharmaceutiques, l'Agence du Médicament, des épidémiologistes et scientifiques indépendants, et reposer sur un suivi régulier des données de la littérature avec l'aide de la *Cochrane library*. Une séance de l'Académie nationale de médecine pourrait être consacrée dans les prochaines années à ce problème de Santé Publique qui concerne plusieurs spécialités médicales (gynécologie, cardiologie, neurologie, endocrinologie, cancérologie, etc.)

L'ensemble des membres du groupe THS-Ménopause s'est accordé cependant sur la nécessité de **développer en priorité des recherches cliniques** de 2 types : épidémiologiques et de transfert d'interface afin de préciser l'importance des bénéfices et surtout, selon le principe de précaution, d'éviter les risques entraînés par une chimio-prévention généralisée et non contrôlée.

- 1 — Recherches épidémiologiques avec les molécules et les voies d'administrations utilisées en France et en Europe.

Dans l'immédiat, faire aboutir les études de cohorte initiées depuis 1990 en France. En particulier l'étude E3N portant sur 100 000 femmes de la MGEN, l'étude Gazelet pour lesquelles les moyens sont insuffisants pour finir de collecter et analyser les données. Ces études devraient donner un premier élément d'information sur l'importance du risque éventuel de cancer du sein avec les préparations utilisées en France.

Il faudrait ensuite rapidement initier des essais préventifs randomisés en double aveugle sur une grande échelle en associant d'autres pays Européens. Ce type d'étude sera extrêmement coûteux et complexe à cause du nombre élevé de préparations pharmaceutiques distribuées. Cependant elles permettraient d'apporter la preuve des risques et bénéfices de nos préparations en pathologie cardio-vasculaire et en cancérologie. Un projet concernant le risque cardio-vasculaire a été déposé auprès de l'European Science Fondation (coordonné par P. Boissel et P. Cornu — Lyon). L'étude de cohorte E3C (10 000 sujets) porte sur 3 villes : Bordeaux, Dijon et Montpellier et vise à évaluer les pathologies cardio-vasculaires, neuro-psychiques (Alperovitch U. 360) et l'effet des hormones ovariennes sur ces processus [42]. En 2005-2010, les résultats des essais randomisés initiés aux États-Unis (60 000 femmes — Women's Health Initiative) [15, 40] et la Grande-Bretagne



portant sur 22 000 femmes [25] avec l'association *per os* Premarin-Medroxy Progesterone Acetate, seront connus et il deviendra éthiquement plus difficile de continuer à utiliser nos préparations qui, bien que potentiellement meilleures, n'auront pas été validées de façon aussi rigoureuse.

Un effort concerté associant les crédits publics (recherche, santé, etc.), l'Europe, et l'industrie pharmaceutique serait nécessaire.

- 2 — Recherches biologiques de transfert dans un but physiopathologique et surtout prédictif pour faciliter la mise en place d'une prévention ciblée des maladies en fonction des risques individuels.

Il existe en France un fort potentiel de recherche de qualité, plusieurs Unités INSERM, CNRS, universitaires, et plusieurs services hospitaliers et laboratoires pharmaceutiques. Cependant des facteurs négatifs entravent les interactions positives entre ces divers acteurs et freinent l'efficacité de la recherche médicale. Il faut accentuer l'effort de décloisonnement entre les organismes de recherches et le monde médical, favoriser les recherches basées sur des modèles proches de la pathologie humaine et inciter les projets européens associant des équipes compétentes travaillant sur les mêmes molécules avec les mêmes critères. Les recherches moléculaires (génétiques et post-génétiques) avec l'aide des anatomopathologistes et les biologistes cellulaires et moléculaires, à partir de banques de données épidémiologiques et de banques de tissus humains devraient être soutenues.

Il faut inciter les ministères de la Santé et de la Recherche à développer rapidement ces études en Europe afin de rattraper l'avance considérable que les États-Unis prennent dans ce domaine. L'INSERM et en particulier ses unités mixtes associant l'Université et les CHU, devrait jouer un rôle essentiel.

## RÉFÉRENCES

### Bases biologiques de l'action des œstrogènes

(Liste partielle par rapport à l'explosion des connaissances dans ce domaine)

- [1] JORDAN V.C. — Designer estrogens. *Scientific American*, October 1998.
- [2] GUSTAFSSON J.A. — Estrogen receptor. *J. Endocrinology*, 1999, 163, 379-83.
- [2a] JENSTER G. — Coactivators and corepressors as mediators of nuclear receptor function : an update. *Mol. Cell Endocrinol.*, 1998, 143, 1-7.
- [3] MENDELSON M.E., KARAS R.H. — Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1801-11.
- [4] SHIAU A.K. et al. — The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 1998, 95, 927-937.

- [5] KORACH K.S. — Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. *Science*, 1994, 266, 1524-1527.
- [6] ROCHEFORT H. et al. — Estrogen receptor mediated inhibition of cancer cell invasion and motility : an overview. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1998, 65, 163-168.
- [7] ROCHEFORT H. — Gènes induits par les œstrogènes dans les cancers du sein et leur intérêt médical. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1999, 183, 955-71.
- [8] YU Q. — Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature*, 2001, 411, 1017-1021.

### **Généralités, divers, ostéoporose**

- [9a] DALY E., VESSEY et al. — Risk of venous thromboembolism in users of HRT. *Lancet*, 1996, 348, 977-980.
- [9] WEISS N.S. et al. — Endometrial cancer in relation to pattern of menopausal estrogen use. *JAMA*, 1979, 242, 261-264.
- [10] DALY E. et al. — HRT : an analysis of benefits, risks and costs. *British Medical Bulletin*, 1992, 48, 368-400.
- [11] BARRETT-CONNOR E., STUENCKEL CYNTHIA A. — Hormone replacement therapy (HRT)-risks and benefits. *International Journal of Epidemiology*, 2001, 30, 423-426.
- [12] Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine : a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268, 2420-25.
- [12b] *Bulletin de l'Ordre des Médecins*. — Des références médicales à la qualité des soins vers une médecine fondée sur des faits prouvés. Janvier 2002, 1, 8-12.
- [13] BOUCHARD Ph. — La ménopause prise en charge. *Impact Médecin*, 2001.
- [14] CRANDALL C.J. — Estrogen replacement therapy and colon cancer : a clinical review. *J. Women Health Gend. Based Med.*, 1999, 9, 1155-66.
- [15] The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin. Trials*, 1998, 19, 61-109.
- [16] Expertise collective de l'INSERM. — Ostéoporose : stratégie, prévention et traitement. G. Bréard, 1996.
- [17] TORGERSON D.J., BELL-SYER SALLY E.M. — Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures : A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*, 2001, 285, 2891-97.

### **Protection cardio-vasculaire**

- [18] STAMPFER M.J., COLDITZ G.A. — Estrogen therapy and coronary heart disease ; a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev. Med.*, 1991.
- [19] A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. — *New Engl. J. Med.*, 2001, 345-1243.
- [20] PY SCARABIN, PLU-BUREAU G. — Évaluation quantitative du risque cardiovasculaire associé au traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Arch. Mal. Cœur*, 1993, 86, 243-8.
- [20] PERERA M., SATTAR N., PETRIE J.R. et al. — The effects of transdermal estradiol in combination with oral noresthisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in post menopausal women with type 2 diabetes : a randomised placebo-controlled study. *JCEM*, 2001, 86, 1140-1143.

- [21] The Writing group for the PEPI Trial : Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, 1995, 273, 199-208.
- [22] HEMMINSKI R., McPHERSON K. — Value of drug-licensing documents in studying the effect of post menopausal hormone therapy on cardiovascular disease. *Lancet*, 2000, 355, 566-69.
- [23] HERRINGTON D., REBOUSSIN D.M., BRONIHAN K.B. et al. — Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 522-29.
- [24] VICKERS M.R., MEADE T.W., WILKES H.C. — Hormone replacement therapy and cardiovascular disease : the case for a randomized controlled trial. *Ciba Foun. Symp.*, 1995, 191, 150-60, discussion 160-64.
- [25] HOWARD N. HODIS et al. — Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 135, 939-53.
- [26] HULLEY et al. — Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women ; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 1988, 280, 605-613.
- [27a] Cornu et al on behalf of the EUTERP Pilot Study Group. *Lancet*, 1999, 953, 63-64.

## **Risque de cancer du sein**

- [28] STEINBERG K. et al. — A meta-analysis of the effect of E.R.T. on the risk of breast cancer. *JAMA*, 1991, 265, 1985-1990.
- [29] CHEN W., COLDITZ G. — Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer. A. [http : //www.uptodate.com/topics](http://www.uptodate.com/topics) 2000, March 20.
- [30] CUZICK J. — A brief review of the current breast cancer prevention trials and proposal for future trials. *Eur. J. of Cancer*, 2000, 36, 1298-1302.
- [31] DUNN B.K., McCASKILL-STEVENSON W., KRAMER B., FORD L.G. — Journal of Women's Cancer Vol 24. Chemoprevention : NSABP P-1, Breast Cancer Prevention Trial.
- [32] CUZICK J. — Is Hormone replacement therapy safe for breast cancer patients ? *J Natl Cancer Inst.*, 2001, 93, 2001.
- [33] GOMPEL A. et al. — Traitement hormonal substitutif et risque mammaire. *Med. Ther.*, 2000, 3, 190-197.
- [34] Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. *Lancet*, 1997, 350, 1047-59.
- [35] GAPSTUR S.M., MORROW M., SELLERS T.A. — Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology : results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA*, 1999, 281, 2091-97.
- [35a] HOLLI K. et al. — Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 3115-3120.
- [36] ROSS R.K., PAGANINI-HILL A., WAN P.C., PIKE M.C. — Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk : estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92, 328-32.
- [37] FISHER B., COSTANINO J.P., WICKER L. et al. — Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 1371-88.

- [38b] CUMMINGS S.R., ECKERT S., KRUEGER K.A. et al. — The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women : results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*, 1999, 281, 2189-97.
- [38b] RODRIGUEZ et al. — Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*, 2001, 1460-1465.

### **Protection neuronale**

- [39] BREEDLOVE S.M., JORDAN CYNTHIA L. — The increasingly plastic, hormone-responsive adult brain. *Proc Natl Acad Sciences*, 2001, 98, 2956-2957.
- [40] SHUMAKER S.A., REBOUSSIN B.A., ESPELAND M.A., RAPP S.R., McBEE W.L., DAILEY M., BOWEN D., TERRELL T., JONES B.N. — The Women's Health initiative Memory Study (WHIMS) : a trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. *Control Clin. Trials*, 19981, 19, 604-621.
- [41] RUTH A. et al. — Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 283, 8.
- [42] ANCELIN M.L., RITCHIE K. — Vieillissement cognitif et oestrogènes : Epidémiologie. *Références en Gynécologie Obstétrique*, 2001, 8, 405-408.

## RAPPORT

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

### **Animaux dans la ville et santé publique**

#### *Companion animals and urban public health*

André-Laurent PARODI et Charles PILET

*« Prends moi avec toi et de nos misères  
nous ferons peut-être une espèce de bon-  
heur »*

Baudelaire, *Les bons chiens*

## RÉSUMÉ

*A la demande du Conseil de la Ville de Paris, l'Académie nationale de médecine a conduit une réflexion sur les effets en matière de santé publique, de la présence d'animaux dans les villes, s'agissant des animaux d'espèces dites de compagnie (chiens, chats, etc.) ou commensales (pigeons, étourneaux... et plus récemment renards, fouines etc.). La France est le pays qui héberge — proportionnellement à sa population humaine — le plus grand nombre d'animaux de compagnie (52,3 millions en 1999, dont 8,1 millions de chiens et 8,7 millions de chats, lesquels, pour plus d'un tiers, vivent en milieu urbain). Au nombre des aspects bénéfiques, le rôle très favorable d'une présence animale de proximité, notamment aux âges extrêmes de la vie, est souligné. Facteur d'équilibre et d'éveil pour l'enfant auquel elle permet de percevoir directement les grandes étapes de la vie et les faits essentiels du monde vivant, cette présence est le seul lien social et affectif que conservent des personnes âgées ou esseulées. Ce rôle bénéfique apparaît dans l'assistance que dispensent les chiens aux mal voyants, handicapés moteurs... Enfin, la présence animale peut être un adjuvant de certaines thérapeutiques. On ne saurait passer sous silence l'intérêt économique des activités commerciales et de soins générées par les animaux de compagnie. A l'inverse, la présence d'animaux n'est pas sans créer des risques et provoquer des nuisances. Le risque sanitaire est lié à la transmission possible d'agents infectieux et parasitaires, ainsi qu'à des intolérances par allergie aux sécrétas, excréta et productions cutanées des animaux. Il appartient aux vétérinaires et aux médecins, en étroite collaboration, d'informer les*

\* Constitué de MM. PILET, président, PARODI, secrétaire, M<sup>me</sup> BRUGÈRE-PICOUX, MM. AMBROISE-THOMAS, DUCHÉ, EUZÉBY, FROTTIER, LE MINOR, MICHEL, PÈNE, RÉRAT, ROSSET, DE THÉ, MOLINA, PETITHORY.

possesseurs d'animaux. S'agissant des espèces animales traditionnelles, le risque zoonotique, infectieux et parasitaire, est bien maîtrisé ; en revanche s'agissant des nouveaux animaux de compagnie (certaines espèces de primates, reptiles, oiseaux exotiques, insectes...) le risque est moins contrôlable. A côté du risque zoonotique, la nuisance la plus souvent dénoncée résulte des déjections animales, déposées sur la voie et dans les lieux publics. En raison de la surpopulation animale mais aussi de l'incivisme de nombreux possesseurs d'animaux, elle constitue un sujet d'insatisfaction voire de rejet pour de nombreux citoyens et engendre une lourde tâche pour les municipalités qui doivent y consacrer un budget considérable avec des résultats imparfaits. Les risques par morsures, griffures, bousculades sont réels, notamment depuis l'utilisation délictueuse de chiens dressés à l'attaque. Après rappel du dispositif législatif et réglementaire impliquant l'Etat et les collectivités locales, municipales notamment, dans le maintien de la sécurité, de la tranquillité et de la santé publiques, un certain nombre de propositions sont faites. Celles-ci prennent en compte la préservation du bien-être des animaux et la protection de l'environnement. La gestion du risque animal procède d'abord de la régulation des populations. La loi du 6 janvier 1999 a prévu un encadrement étroit de l'élevage canin. Un contrôle sévère doit s'exercer sur les importations frauduleuses, s'agissant aussi bien d'espèces de compagnie que d'espèces sauvages. Les mesures visant à limiter les populations de chats semi sauvages doivent être encouragées. Le rôle des Associations de protection animale mérite d'être reconnu. Une bonne gestion passe par l'aménagement de la ville en vue de permettre un meilleur contrôle des souillures. Engagées depuis une dizaine d'années par plusieurs villes, ces actions passent par l'installation de mobilier urbain et par l'aménagement d'espaces réservés aux animaux. Plus encore, elles nécessitent la mise en place de structures dotées d'un personnel formé à cet effet dont le rôle est d'informer et d'éduquer les propriétaires d'animaux. Aux côtés des responsables des collectivités, des représentants des administrations concernées (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS), Direction départementale des services vétérinaires (DSV) et des associations de protection animale œuvrent au sein des Commissions des affaires animales mises en place par certaines municipalités. La profession vétérinaire s'investit aussi. Une action tournée vers les enfants se révèle efficace. Enfin le maire, dépositaire de proximité de l'autorité en la matière, doit faire appliquer la loi en infligeant des sanctions aux propriétaires dont le comportement porte atteinte à la salubrité et à l'ordre public.

MOTS-CLÉS : ANIMAL DOMESTIQUE. GESTION RISQUES. ZONOSE. AMÉNAGEMENTS PUBLICS. RESPONSABILITÉ SOCIALE. SANTÉ URBAINE.

KEY-WORDS (Index Medicus) : ANIMALS, DOMESTIC. RISK MANAGEMENT. ZOOSES. PUBLIC FACILITIES. SOCIAL RESPONSABILITY. URBAN HEALTH.

La domestication des animaux a coïncidé avec la sédentarisation de l'homme. Lorsque cessant progressivement de subsister de chasse et de cueillette, l'homme a entrepris de maîtriser certaines ressources naturelles en devenant agriculteur, il a, par souci de protection des premiers champs et pour le besoin de s'assurer des ressources carnées, décidé de garder des animaux en captivité.

Ces espèces animales élevées à des fins de production sont les ancêtres des animaux que nous qualifions de « rente » ou de « production ». Simultanément ou antérieurement selon certains paléoanthropologues, pour le chien au moins, l'homme a recueilli des représentants d'autres espèces — sans doute d'abord des jeunes, plus faciles à élever — qui sont devenus nos animaux de compagnie ou familiers.

Comme l'indique cette dénomination et au moins partiellement pour le chien, élevé pour le service qu'il rend comme auxiliaire de chasse, de pastoralisme, de défense, voire de combat, l'animal de compagnie n'est pas élevé à des fins de production, mais pour l'agrément de son maître. Il s'agit, pour l'essentiel, de chiens et de chats.

Le temps a renforcé et modifié nos rapports avec nos animaux familiers <sup>1</sup>. Comme l'écrit Bruce Fogle, vétérinaire britannique : « chiens et chats ne sont pas de simples produits de la nature, ils sont aussi des produits de la culture ».

Tandis que notre culture évoluait, le rôle attribué à nos animaux de compagnie a changé.

En effet, bien que considérés dès l'antiquité grecque et romaine comme l'apanage des patriciens, du moins dans leur statut strict d'animal de compagnie, chiens et chats vivaient, à l'origine, majoritairement au contact des populations rurales. L'évolution de nos sociétés et le développement de l'urbanisation ont modifié les relations entre l'homme et l'animal de compagnie. Alors qu'elles étaient demeurées immuables pendant des siècles et jusqu'à récemment, depuis une trentaine d'années elles ont pris dans les sociétés dites développées un tour nouveau, notamment dans les grandes villes.

Le nombre des animaux familiers s'est accru. Leurs conditions de vie sont devenues plus éloignées des conditions dites naturelles. Aux espèces animales traditionnelles (chiens, chats, oiseaux) sont venus s'ajouter d'autres animaux que les vétérinaires regroupent sous le vocable de « nouveaux animaux de compagnie » (NAC) (singes, rongeurs, reptiles, félins sauvages, chéiroptères, insectes parfois...).

Les origines de cet engouement ont fait l'objet d'analyses sociologiques qu'il serait trop long d'exposer ici <sup>2</sup>. Urbanisation explosive, dissociation de la famille, exclusion sociale, insécurité, isolement, mais aussi effet de mode et médiatisation sont régulièrement invoqués.

Ajoutons qu'à côté des animaux de compagnie, *stricto sensu*, les villes hébergent d'autres espèces dites « commensales ou synanthropes » : pigeons, étourneaux, merles, mouettes mais aussi de plus en plus, renards, putois, fouines et blaireaux sans parler des rats, qui y trouvent non seulement vivre et couvert, mais aussi protection contre leurs prédateurs naturels.

1. Les dossiers ACPS.

2. Travaux de Georges Chapouthier, de Boris Cyrulnick.

Une catégorie intermédiaire a acquis « droit de cité » ; il s'agit des animaux de compagnie abandonnés qui se sont installés dans des espaces favorables où ils prolifèrent, bénéficiant de la charité d'âmes compatissantes. Ce sont essentiellement des chats dits « libres » dont chacun connaît les nombreuses colonies qui peuplent nos parcs, cimetières, hôpitaux....

Cette vie animale nombreuse et variée, qui partage étroitement l'espace urbain avec les citoyens, n'est pas sans soulever de sérieuses questions d'ordre social et sanitaire, auxquelles administration, élus, professionnels de l'animal de la santé, associations, tentent d'apporter des réponses.

## **LES POPULATIONS ANIMALES CITADINES**

Si l'importance de la population animale vivant en milieu urbain concerne le monde entier, parmi les pays dits développés la France occupe une place de premier ordre dans ce domaine. Une enquête récente <sup>3</sup> révèle en effet une augmentation du nombre des animaux de compagnie, toutes espèces confondues, dans notre pays. Elle porte principalement sur les chats (+ 3,6 %) et les nouveaux animaux de compagnie (+ 24,6 % d'oiseaux, + 15,7 % de poissons, + 5,8 % de rongeurs et lagomorphes (lapin).

La France hébergeait, à la date de l'enquête, 52,3 millions d'animaux familiers dont : 8,1 M de chiens, 8,7 M de chats, 7,1 M d'oiseaux, 1,8 M de rongeurs et lagomorphes et 26,6 M de poissons d'aquariums.

Certes une majorité des chiens (69 %) et des chats (68 %) vivent en milieu rural et dans de petites et moyennes agglomérations de moins de 100 000 habitants mais c'est dans les grandes agglomérations que l'accroissement de ces populations est le plus important.

Plus de la moitié des foyers français possède au moins un animal de compagnie, le taux de possession le plus élevé restant détenu par les agriculteurs (74 %) suivis par les commerçants et artisans (68 %) et les ouvriers (58 %) alors que les membres des professions réputées aisées, comme les cadres supérieurs et professions libérales, ne sont que 35 % à posséder un animal familier, immédiatement après les inactifs (36 %).

A elle seule, l'agglomération parisienne hébergeait, en 1997 <sup>4</sup>, 7,9 % de la population canine et 11,2 % de la population féline nationales.

Enfin, au sein des pays de l'union européenne, la France occupait en 1992 la première place tant pour l'importance de ses effectifs de chiens et de chats

3. Enquête annuelle. — Fédération des Fabricants d'aliments pour animaux de compagnie / Société française d'études et de sondages (FACCO/SOFRES) publiée en février 1999.

4. *La Semaine vétérinaire*, n° 862 bis, 12/07/97.



devant le Royaume-Uni et l'Italie, que pour le ratio population canine/population humaine avec 0,17, à égalité avec l'Irlande <sup>5</sup>.

Quant aux commensaux, le pigeon est commun dans toutes nos villes, Paris hébergeant entre 80 et 100 000 de ces oiseaux en fonction de fluctuations naturelles et de la destruction dont ils sont régulièrement l'objet de la part des services municipaux.

Ajoutons que, dans les départements des Hauts-de-Seine et de la Seine-St-Denis, 81 mammifères sauvages (renards, fouines, lapins) ont été capturés en 1995-1996 <sup>6</sup>.

## **L'ANIMAL DE COMPAGNIE, SOURCE DE BIENFAITS POUR L'HOMME**

À la question posée aux possesseurs d'un animal de compagnie des raisons qui, en dépit des servitudes que cela comporte, les ont poussés à acquérir ou adopter un animal, les réponses sont le plus souvent les mêmes. Elles confirment le nom générique d'animal de compagnie : présence vivante et sécurisante notamment auprès de personnes seules, compagnon de jeu, de sport et de loisirs. C'est un partenaire dont on attend qu'il joue un rôle actif au sein de la famille. De manière plus ponctuelle, l'animal peut être facteur d'équilibre et d'éveil pour l'enfant, voire adjuvant thérapeutique dans certains troubles du comportement et auxiliaire pour certains handicapés. De nombreuses études sociologiques voire psychiatriques ont analysé ces effets bénéfiques <sup>7</sup>. Résumant d'une formule la relation entre l'homme et l'animal de compagnie, Hubert Montagner parle de « réciprocité des attirances et des intérêts » <sup>8</sup>. « Le chat ou le chien avec lequel on vit devient en quelque sorte un intermédiaire entre l'espèce animale et l'espèce humaine, entre la nature et la culture » écrit encore Agnès Wullems <sup>9</sup>.

Le rôle bénéfique de l'animal de compagnie est perçu de manière encore plus sensible aux âges extrêmes de la vie, enfance et vieillesse, et ceci spécialement en milieu urbain ainsi que dans certaines circonstances d'exclusion, milieu carcéral, maisons de retraite... <sup>10</sup>.

En effet, il est reconnu que la présence animale est susceptible d'apporter une aide appréciable au développement et à l'épanouissement du jeune enfant. Le

5. Enquête FACCO, 1992.

6. Institut d'aménagement et d'urbanisme de la région d'Ile-de-France (IAURIF), « Les animaux dans la cité ».

7. Travaux de Boris Cyrulnik.

8. Les dossiers ACPS.

9. L'animal familial et la psychologie familiale, International Conférence, Montréal 1992, in Les dossiers ACPS.

10. D.J. Duché, communication personnelle.

vétérinaire Ange Condoret et le pédopsychiatre Boris Levinson ont, les premiers, montré que l'animal pouvait être pour l'enfant un confident, un support émotionnel, affectif, cognitif, un modèle relationnel positif avec ses semblables.

Premier partenaire social, le compagnon animal favorise l'ouverture de l'enfant sur le monde extérieur. Un chat ou un chien sont d'excellents modèles anatomiques ou physiologiques. L'enfant établira des comparaisons entre son propre corps et celui de l'animal prenant ainsi conscience de soi, posant de bonnes questions à ses parents ou à ses éducateurs.

Au-delà, l'animal dont le développement et la durée de vie sont relativement brefs, fournira une excellente approche du cycle vital : sexualité, reproduction, naissance, maladie, mort lui seront directement accessibles comme elles le sont naturellement à l'enfant vivant à la campagne. Ces aides pédagogiques sont souvent exploitées en milieu scolaire. La prise en charge de l'animal par l'enfant est valorisante et responsabilisante. Jusqu'aux modes d'expression de l'enfant y trouvent sources de progrès : « très souvent quand il parle de son animal, il produit un discours plus riche en vocabulaire et mieux construit, des dessins plus riches en personnages et mieux structurés que lorsqu'il s'exprime sur d'autres thèmes » <sup>11</sup>.

Si la capacité de l'enfant à franchir les étapes de son développement est accrue par la présence de l'animal, celle-ci peut être remarquablement utile dans les cas de difficultés relationnelles <sup>12</sup>. Habilement guidé, l'animal peut exercer un rôle pédagogique, voire thérapeutique. Il permet de mieux structurer les gestes de l'enfant maladroit ou d'amender des difficultés de coordination. A son contact, l'enfant hyperactif, incapable de fixer son attention, deviendra plus stable et plus attentif. On sait encore le rôle déterminant qu'a pu jouer l'intervention du chien pour établir un contact avec un enfant autiste dont il est parvenu à canaliser l'agressivité.

A ce titre, et bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une espèce de compagnie, le cheval est susceptible de jouer un rôle d'auxiliaire thérapeutique. Plus généralement, l'équitation est une école de maîtrise de soi et d'apprentissage de la gestion de certains risques.

A l'autre extrémité de la vie, l'animal de compagnie contribue à combler le vide affectif et social que connaît la vieillesse. Auprès d'une personne âgée, vivant souvent seule en milieu urbain, il atténue le sentiment de solitude, diminue l'anxiété, pallie le manque d'affectivité. Il donne le sentiment d'être encore utile. Ce constat est si largement reconnu qu'il entretient la question de l'accès des animaux familiers dans les maisons de retraite. S'il est indéniable que la présence d'animaux crée d'évidentes difficultés, ses conséquences bénéfiques sont telles qu'actuellement un établissement sur trois accepte que ses pen-

11. Hubert Montagner, *in* Les dossiers ACPS.

12. D.J. Duché, communication personnelle.

sionnaires conservent leur animal familier. Plus communément, des animaux, chiens ou chats, n'appartenant pas en propre aux pensionnaires, sont entretenus dans l'établissement.

Enfin, de manière plus exceptionnelle, plusieurs établissements hospitaliers, notamment pour enfants, ont inclus des aquariums dans les espaces communs. Le rôle sédatif de la contemplation des poissons a pu également être mis à profit en milieu carcéral.

Il est inutile de rappeler longuement l'aide que fournissent les chiens à des handicapés moteurs, à des malvoyants... Au-delà du rôle d'auxiliaire que joue l'animal, un véritable sentiment d'estime de la part du maître se développe dans tous les cas.

En comparaison, les retombées bénéfiques de la présence d'animaux commensaux sont évidemment bien réduites. Un envol de pigeons peut être parfois considéré comme un élément pittoresque surajouté à certains sites. Le nourrissage des oiseaux des villes et des chats errants constitue un but en soi pour certains citadins esseulés et motive, de ce fait, la mansuétude de l'autorité municipale vis-à-vis de ce qui est très généralement une infraction.

Il n'est pas inutile enfin de rappeler qu'en 1997, le marché de l'animal de compagnie en France atteignait quelques 2,3 milliards d'euros (15 milliards de francs), (dont 82 % pour les chiens et les chats), vente d'animaux, soins et pharmacie vétérinaires non inclus <sup>13</sup>.

## **EN MILIEU URBAIN, L'ANIMAL DE COMPAGNIE PEUT ÊTRE SOURCE DE NUISANCES**

Au cours d'un colloque récent sur l'animal dans la ville <sup>14</sup>, le sénateur Gérard Larcher constatait que « l'animal en milieu urbain posait avant tout un problème de partage d'usage des lieux publics ». Cette définition, volontairement large, résume parfaitement la nature des difficultés susceptibles d'être créées par l'animal de compagnie.

Toutefois, à côté de la gêne créée par la seule présence de l'animal, des risques sanitaires ou mettant en jeu la sécurité lui sont indéniablement liés. Ils sont d'ailleurs aussi le fait des animaux commensaux.

### **Les risques sanitaires**

Ils sont représentés par les maladies infectieuses et parasitaires susceptibles d'être transmises à l'homme par l'animal, par les maladies allergiques provo-

13. *La Dépêche vétérinaire*, n° 577, 16-22/01/99.

14. « Des animaux très urbains : quelle place pour l'animal de compagnie », Rencontres d'Alfort 2001, Ecole Vétérinaire d'Alfort, 25 janvier 2001.

quées par le contact d'un animal et par les accidents corporels, notamment par morsure. Un développement spécial doit être accordé aux nuisances liées aux déjections en raison de leur importance.

### **Risques de zoonoses**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini, en 1952, les zoonoses comme les « maladies ou infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et *vice versa* ». Il convient de rappeler que certaines de ces maladies sont d'origine humaine comme la tuberculose à *Mycobacterium tuberculosis*, l'animal jouant ici le rôle de vecteur animé ou d'espèce-hôte accidentelle.

D'une manière générale, la transmission de l'agent pathogène peut être directe, d'autant mieux qu'animal et homme vivent en étroite promiscuité. Elle peut être indirecte par souillure de l'environnement domestique (écuries, bacs à déjections) ou public (voie publique, parcs, jardins...) ou par intervention de vecteurs animés (puces, moustiques, tiques...). Certains agents pathogènes tant infectieux (*Pasteurella spp*, *Salmonella...*) que parasitaires (*Toxoplasma gondii*, *Echinococcus spp*) peuvent être hébergés par des animaux ayant tous les aspects de l'excellente santé.

Alors que l'OMS recensait en 1952 environ 150 agents de zoonoses possibles, cette liste doit être réactualisée en particulier depuis l'introduction des nouveaux animaux de compagnie (NAC).

**Au nombre des zoonoses transmises par les chiens**, on retiendra les maladies parasitaires : teignes à *Microsporum spp*, notamment *M. canis*, et *Trichophyton mentagrophytes* (communs au chat et au chien), gales sarcoptiques à *Sarcoptes scabiei* dont la transmission nécessite un contact étroit entre l'animal porteur et l'homme, pulicose à *Ctenocephalides canis* (moins fréquente que la puce du chat ou *C. felis*), toxocarose provoquée par les larves de l'ascaris du chien (*Toxocara canis*) et leishmaniose à forme viscérale infantile ou de l'adulte et à forme cutanée à *Leishmania infantum* nécessitant la transmission par un phlébotome, insecte piqueur à répartition régionale. Il faut noter que le développement d'une population humaine immunodéprimée (Sida et plus exceptionnellement malades ayant subi une greffe) a accru sensiblement la prévalence de formes cliniques graves. On citera encore les échinococcoses, hydatidose à *Echinococcus granulosus* ou multiloculaire à *E. multilocularis*, plus rares sur notre territoire.

Depuis la diminution marquée de la tuberculose et la disparition officielle de notre territoire du virus rabique (sauf cas accidentels d'importation toujours possibles et malheureusement vérifiés), les maladies infectieuses transmises par le chien se limitent à la pasteurellose à *Pasteurella multocida*, infection le plus souvent d'inoculation par morsures (lesquelles sont susceptibles d'inoculer d'autres agents plus rares). Salmonelloses et leptospiroses sont beaucoup

plus rares, de même que la maladie de Lyme à *Borrelia burgdorferi*, transmise par les tiques et le plus souvent acquise à partir d'un contage sylvatique.

**La plupart des zoonoses transmises par les chats** sont les mêmes que celles du chien, s'agissant des dermatozoonoses parasitaires (microspories, dermatophytoses, exceptionnellement gale à *Notoedres cati* et pulicose). Une mention particulière doit être accordée à la toxoplasmose, le chat étant l'hôte définitif de *Toxoplasma gondii* qui peut avoir des effets graves pour le fœtus lorsque la femme enceinte est infestée et qui peut donner une maladie grave chez l'individu immunodéprimé. Cependant, les 700 à 2 000 cas de toxoplasmose congénitale reconnus annuellement en France ne peuvent être tous attribués à la présence d'un chat au foyer, le toxoplasme étant régulièrement hébergé par les viandes ovines et bovines et étant très commun dans le sol souillé et donc facilement absorbé avec les crudités insuffisamment lavées. Si, surtout chez l'enfant, la pseudo tuberculose à *Yersinia enterocolitica* peut être contractée à partir d'un chat porteur, de même que la tuberculose, surtout à *Mycobacterium bovis*, devenue exceptionnelle dans notre pays, une mention particulière doit être faite pour la maladie des griffes du chat ou lymphoréticulose bénigne d'inoculation. Son agent, *Bartonella haenselae*, est véhiculé par les jeunes chats porteurs et infestés par les puces, agents de contamination. Maladie généralement bénigne de l'enfant et du jeune adulte avec une prévalence de 24 000 cas annuels aux Etats-Unis, elle se développe sous une forme grave, associée notamment à des lésions d'angiomatose cutanée chez l'individu immunodéprimé. Il faut signaler pour être complet et bien que la forme humaine soit très rare, la variole ou cow-pox félin, infection virale cutanée.

**Les rongeurs** sont susceptibles de transmettre des maladies infectieuses et parasitaires et l'on citera, parmi les moins rares, la yersiniose dont le cobaye est fréquemment porteur, la leptospirose du rat et la chorioméningite lymphocytaire dont quelques foyers humains, dans lesquels le hamster doré a été incriminé, ont été signalés en Allemagne (1972) et aux Etats-Unis (1975). Au titre des maladies parasitaires, il faut rappeler que *Trichophyton mentagrophytes*, agent d'une teigne du chien et du chat, est véhiculé par les rats.

**Des zoonoses transmises par les oiseaux** sont connues de longue date, qu'il s'agisse d'oiseaux de volière ou de pigeons des villes. C'est le cas de l'ornithose à *Chlamydiophila psittaci* (rappelons que plusieurs enquêtes épidémiologiques effectuées sur les pigeons de Paris ont montré des taux de prévalence allant jusqu'à 70 %), laquelle peut être aussi véhiculée par les perroquets, de la salmonellose, de la campylobactériose et d'une mycose systémique la cryptococcose, survenant dans sa forme grave généralisée chez les immunodéprimés.

Le tableau des zoonoses susceptibles d'être transmises par les animaux de compagnie s'est enrichi depuis que la vogue des **nouveaux animaux de**

**compagnie (NAC)** a gagné nos pays <sup>15</sup>. Si le spectre des infections transmises par les oiseaux en captivité ne s'est pas notablement étendu par rapport à la liste des maladies classiquement reconnues, en revanche le contact avec des primates importés accroît singulièrement le risque de contaminations nouvelles. Les singes, et plus particulièrement les anthropoïdes, constituent un des réservoirs les plus inquiétants. Potentiellement porteurs sains de nombreux parasites et agents infectieux, ils peuvent développer une forme évolutive de l'infection ou, de manière plus insidieuse, devenir excréteurs temporaires à la faveur d'un stress (capture, transport, maladie intercurrente...). Il faut redouter en premier lieu le portage d'endoparasites (*Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Oesophagostomum*, *Ankylostomum* spp, *Ascaris*, *Trichuris*). Au nombre des viroses, on retiendra les herpesviroses (*Herpes virus hominis*), le singe n'étant alors qu'un hôte accidentel, mais surtout le redoutable herpes virus B ou *Herpes virus simiae* ainsi que les agents des hépatites A (*Picornaviridae*), B (*Hepadnaviridae*), C (*Flaviviridae*) et D.

Le rôle pathogène pour l'homme du virus immunodéficient simien (SIV) n'est pas écarté. En outre, leptospiroses, yersiniose, tuberculose, salmonellose, shigellose et même tularémie (*Francisella tularensis*) peuvent être transmises par les singes.

Enfin, **les animaux à sang froid** sont susceptibles de transmettre certaines maladies à l'homme. Si l'on cite classiquement la « maladie des aquariums », infection anecdotique à *Mycobacterium marinum*, ce sont surtout les reptiles, tortues, lézards, iguanes et serpents qui méritent le plus d'attention. Ces espèces sont souvent contaminées par des salmonelles (aux Etats-Unis, 14 % des cas de salmonelloses humaines étaient attribués à une contamination par des tortues en 1970).

A noter enfin que depuis l'éradication complète et officielle de la rage sur l'ensemble du territoire (2001), les risques de zoonoses liées aux mammifères sauvages commensaux sont notoirement réduits.

Il faut souligner que le tableau qui vient d'être brossé est sans doute excessivement alarmiste. Le risque d'anthropozoonose — sauf peut être celui qui est associé aux espèces commensales et aux NAC — est aisément et efficacement contrôlé par des précautions d'hygiène élémentaires, par une prophylaxie antiparasitaire et anti-infectieuse régulièrement appliquée aux animaux, par des conditions d'alimentation animale rationnelles <sup>16</sup>.

### **Allergies**

Si l'on exclut les allergies par piqûre d'insectes, 2,5 % des allergies seraient d'origine animale. Elles concernent surtout les individus atopiques (qui repré-

15. Laurence Vial, 2001.

16. On peut se référer à ce sujet aux monographies « Zoonoses d'origine canine et féline » ; Bayer santé animale, 2000-2001.

sentent 15 à 20 % de la population des pays occidentaux) et particulièrement les sujets jeunes. Leurs diverses formes, respiratoires surtout, oculaires et cutanées, peuvent, grâce aux progrès de l'analyse immuno-chimique et biomoléculaire, être souvent rapportées à des allergènes connus. Au nombre de ceux-ci figurent plumes, déjections et œufs d'oiseaux, poils, sécrétions glandulaires cutanées et salive de chats et de chiens, ainsi que leurs urines pour les derniers. On cite encore les squames des chevaux et les urines des rongeurs. Il est à noter que ces allergènes peuvent longuement persister dans l'atmosphère et sur différents supports inertes y compris dans les lieux publics, notamment dans les transports en commun, voire en milieu scolaire ce qui peut compromettre le traitement par éviction de l'animal.

### ***Dommages corporels divers***

Plus encore qu'à travers les risques de maladies qu'ils font planer sur nos concitoyens citadins, les animaux de compagnie et commensaux sont perçus comme responsables de dommages corporels divers : morsures et griffures, bousculades et parfois chutes. On évalue à environ 200 000 le nombre des morsures annuelles imputables aux carnivores domestiques dans notre pays. Dans une enquête effectuée dans le Puy-de-Dôme, 2,7/1000 habitants ont été victimes de morsures jugées sérieuses <sup>17</sup>. Aux États-Unis, l'estimation annuelle du nombre de personnes mordues varie de un à plusieurs millions, nécessitant 300 000 consultations en urgence, 10 000 hospitalisations et provoquant une vingtaine de décès. Quatre-vingt-dix pour cent de ces morsures sont infligées par des chiens et des chats. Si l'on se réfère aux statistiques des centres antirabiques français, sur 9 534 morsures ayant conduit à une consultation : 75,4 % ont été infligées par des chiens et 17 % par des chats, soit 92 % par ces deux espèces <sup>17</sup>.

L'enquête du Puy-de-Dôme a montré la fréquence des morsures aux membres supérieurs (43 %) et notamment à la main (36 %). Une enquête récente réalisée dans 18 services d'urgence aux États-Unis confirme cette localisation aux mains (50 % des morsures de chiens et 68 % des morsures de chats) suivie par les morsures au visage et au cuir chevelu (16 % et 2 % respectivement), puis aux membres supérieurs (12 % et 28 %), aux cuisses ou aux jambes (16 % et 9 %). Une enquête effectuée entre 1986 et 1988 dans huit hôpitaux français a confirmé la vulnérabilité du visage (27,7 %) surtout chez l'enfant, des mains (35 %) en particulier chez l'adulte et des jambes (16 %).

Il faut noter que contrairement aux idées reçues, les accidents de cette nature sont en majorité infligés par l'animal à un membre de la famille. Le plus souvent, il s'agit d'un enfant, mal informé des risques territoriaux ou liés à la prise d'aliments par l'animal. Les morsures de l'adulte résultent généralement

17. Source : Laboratoire Bayer santé animale, « Zoonoses d'origine canine et féline », op. cit.

de tentatives du maître pour séparer des animaux qui se battent, ou pour secourir son animal blessé.

Certaines catégories professionnelles (postiers, agents d'EDF) sont particulièrement exposées. En 1992, les blessures par morsures ont représenté 23 % des accidents subis par les postiers (hors accidents de la circulation) entraînant environ 7 000 jours d'arrêt de travail.

L'entraînement criminel de chiens d'attaque, dont on a connu la vogue à la fin de la dernière décennie, a aggravé le risque de morsures, parfois très graves, et dont on se souvient qu'elles ont provoqué plusieurs décès dans notre pays.

Outre les dommages causés par le traumatisme, les morsures animales, notamment celles du chien et du chat, sont susceptibles de provoquer des infections bactériennes par inoculation. Bien plus que l'infection rabique à laquelle il faut toujours penser bien qu'elle soit devenue tout à fait exceptionnelle sur notre territoire, il s'agit d'infections à Pasteurelles (*Pasteurella spp*) surtout, à *Streptococcus* et *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Corynebacterium* et *Moraxella* pour les bactéries aérobies, *Fusobacterium*, *Bactéroïdes*, *Porphyromonas*, *Prevotella* et *Propionibacterium* pour les anaérobies, toutes espèces microbiennes habituelles de la flore buccale du chien et du chat. Cliniquement, ces infections se traduisent par des suppurations, le plus souvent locales ou locorégionales, associées ou non à des adénites satellites. Il peut en être de même pour les griffures.

### **Les déjections**

Elles constituent la nuisance la plus constamment dénoncée en ville. Selon une enquête réalisée par la SOFRES en 2000 pour le compte de la Société Centrale Canine, 8 % des personnes interrogées se déclarent hostiles à la présence de chiens en ville et réclament une répression efficace, tandis que 18 %, tout en reconnaissant les bienfaits du chien en milieu urbain, se considèrent comme victimes des nuisances et réclament des solutions tant préventives que répressives. Quatre-vingt-huit pour cent de nos concitoyens déplorent le manque de civisme des maîtres des chiens<sup>18</sup>. Les déjections canines, mais aussi celles d'oiseaux (pigeons, étourneaux...), sont perçues à la fois comme portant atteinte à l'environnement (chaussées, squares, monuments, véhicules...), sources d'insalubrité et causes de chutes. Pour la seule ville de Paris, 500 à 600 piétons seraient ainsi, chaque année, victimes de chutes avec fractures.

S'agissant des déjections canines, on estime à 0,7 litre d'urine et entre 150 et 250 grammes de fèces, les quantités quotidiennes d'excréments rejetés par individu, soit pour une population urbaine de 750 000 chiens, 200 000 m<sup>3</sup>

18. *La Semaine vétérinaire*, n° 1004, 10.02.01, p.8.



d'urine et entre 40 000 et 70 000 tonnes de fèces déposées annuellement <sup>19</sup>. La seule ville de Paris assure la collecte quotidienne de 4 tonnes de crottes de chien et on estime que 6 à 12 tonnes subsistent sur le sol. Pour ce faire, 140 engins motorisés, ou « motorettes », sont chargés de collecter les déjections ; il s'y ajoute le travail des balayeurs, agents municipaux et employés de parcs et jardins. Les motorettes procèdent au nettoyage de 3 000 kilomètres de voies publiques chaque jour, six jours sur sept. Ceci correspond à un budget annuel de 9,15 millions d'euros (60 millions de francs) investis dans la lutte contre la pollution canine (soit 1,98 € par kilogramme de crottes !).

Moins voyantes car plus modestes et souvent enfouies, les déjections félines, dues aux seuls chats dits « libres », peuvent, comme on l'a dit, représenter un risque de souillure de sol par des agents dangereux, toxoplasme essentiellement.

Enfin, les déjections émises par les oiseaux, surtout les pigeons, mais aussi les étourneaux ou encore les mouettes, si elles ont autrefois été recherchées pour leurs vertus fertilisantes (la « colombine » du Quercy constituait autrefois un bien successoral et était souvent incluse dans la dot de la mariée), constituent aujourd'hui une source de nuisance à la fois inesthétique, dommageable pour les monuments et coûteuse.

### **Nuisances sonores et olfactives**

Les bruits émis par les animaux constituent une autre nuisance ; en fait, il s'agit essentiellement des aboiements. Ceux-ci sont d'autant plus mal ressentis qu'ils sont fréquemment le fait de chiens laissés seuls dans un appartement, la journée entière, en raison des contraintes professionnelles des maîtres. Ceux-ci n'ont pas évalué le risque quasiment inévitable que les comportementalistes vétérinaires connaissent bien et appellent « le syndrome de séparation ». Ils sont aggravés par la qualité souvent insuffisante des isolations acoustiques.

Enfin, les animaux, notamment lorsqu'ils sont maintenus dans des conditions hygiéniques insuffisantes, peuvent produire des odeurs désagréables. Bien qu'il s'agisse là d'un inconvénient rare, il peut néanmoins prendre des proportions insupportables lorsqu'il émane de véritables colonies de chiens ou plus souvent de chats, recueillis et hébergés en nombre excessif par des personnes compatissantes mais irresponsables.

### **VERS UNE COHABITATION HARMONIEUSE ENTRE CITADINS ET ANIMAUX VIVANT EN VILLE**

Un sondage SOFRES, réalisé en 2000 pour le compte de la Société Centrale Canine, révélait que sur 100 individus interrogés sur leur attitude vis-à-vis des chiens :

---

19. Rapport IAURIF.

- 22 sont des « inconditionnels réalistes » du chien, dont ils ne mésestiment pas pour autant les nuisances et qui sont, de ce fait, favorables à toute action susceptible d'améliorer les relations entre les possesseurs et les non possesseurs d'animaux ;
- 30 sont des « affectifs non impliqués » appréciant la compagnie d'un chien, sans vouloir connaître les difficultés que celui-ci peut créer ;
- 22 sont « indifférents » : peu concernés par les nuisances, ce ne sont pas généralement des possesseurs de chiens et ils sont majoritairement parisiens ;
- 18 se considèrent comme des « victimes de nuisances canines » et ils attendent des solutions tant préventives que répressives de la part des pouvoirs publics ;
- 8 enfin sont des « hostiles répressifs » réclamant des mesures coercitives efficaces.

Une autre enquête conduite par l'Association française d'information et de recherche sur l'animal de compagnie (AFIRAC) montre une hiérarchisation dans la perception de ces nuisances. En première ligne et de loin, les déjections canines sont les plus mal ressenties, suivies très secondairement par l'insécurité liée à la divagation des animaux, les risques sanitaires ou les nuisances sonores. Cette dominante est en tête des motifs de mécontentement exprimés, non seulement par les Parisiens, mais par d'autres citoyens, à l'adresse des édiles municipaux. Il faut ajouter cependant que l'apparition d'une certaine vogue pour les chiens dit d'attaque dans certains quartiers et les accidents parfois mortels qui en ont découlé, ont justement alerté les politiques et qu'une loi relative aux animaux dangereux en a résulté.

Il est ainsi apparu nécessaire aux décideurs politiques d'engager une réflexion sur les nuisances créées par la présence animale en ville et de tenter d'y porter remède. Après avoir rappelé quels sont les acteurs de la gestion du risque animal en milieu urbain, nous dresserons la liste des mesures qui sont appliquées, ou que l'on pourrait proposer, en vue de parvenir à une cohabitation plus harmonieuse entre l'homme et les animaux dans la ville.

### ***Le rôle des pouvoirs publics***

La maîtrise des nuisances engendrées par la présence animale dans les villes incombe à l'Etat et aux maires. Elle concerne non seulement la sécurité publique, la tranquillité et la santé des hommes, mais aussi la préservation du bien-être des animaux et la protection de l'environnement.

### ***Le rôle de l'État***

Il se se manifeste aux stades législatif et réglementaire et à celui de la surveillance du respect des règlements. Ceux-ci sont contenus dans le Code

rural, Livre II, traitant « des animaux et des végétaux » (notamment dans ses titres II, III, IV et V) et ses textes d'application et dans le Code de la santé publique dans son livre 1<sup>er</sup>, titre 1<sup>er</sup> édictant les mesures sanitaires générales propres à sauvegarder la santé de l'homme, notamment à travers plusieurs articles repris des anciens Règlements sanitaires départementaux visant notamment la présence d'animaux dans les habitations, la protection contre les déjections animales, la propreté des voies et espaces publics, la protection contre les animaux errants, sauvages ou redevenus tels. Il faut ajouter le Code civil qui stipule dans son article 1385 que « le propriétaire d'un animal, ou celui qui s'en sert, pendant qu'il est à son usage, est responsable du dommage que l'animal a causé, soit que l'animal fut sous sa garde, soit qu'il fut égaré ou échappé », ainsi que le Code pénal relatif dans son livre V « aux sévices graves en actes de cruauté envers les animaux » et dans son livre VI, titre II, aux « contraventions contre les personnes coupables de la divagation ou de l'excitation d'animaux dangereux ».

Bien qu'étendu, ce dispositif réglementaire ne règle pas toutes les difficultés et les dispositions qu'il contient ne sont pas toujours aisées à faire appliquer. C'est la raison pour laquelle la loi du 6 janvier 1999 sur les animaux dangereux et errants a été promulguée et votée, ses modalités d'application faisant l'objet de décrets et d'arrêtés publiés ou en cours de publication et dont, pour certains, l'application reste problématique ou difficile.

### **Le rôle des maires**

Il découle directement du Code des communes dans ses articles L-131 et suivants, définissant les pouvoirs généraux des maires en matière de police, ainsi que du Code rural qui, dans son article 213, stipule que « les maires doivent prendre toutes dispositions pour empêcher la divagation des chiens et des chats et faire conduire en fourrière ceux d'entre eux qui sont trouvés errants sur la voie publique ». Il faut noter que chaque commune doit posséder une fourrière qu'elle gère ou s'assurer, par le biais d'une convention, l'accès à un de ces établissements.

S'agissant d'animaux dangereux, cette disposition est capitale, ceux-ci devant être mis hors d'état de nuire par enfermement dans un établissement prévu à cet effet. La multiplication dans certains quartiers, des chiens d'attaque, véritables « armes par destination » a démontré l'insuffisance de ces dispositions. En effet, selon l'article 528 du Code civil, les animaux domestiques et apprivoisés sont juridiquement assimilables à une propriété mobilière. Ce statut s'oppose ainsi à leur confiscation définitive par une autorité administrative et seul le juge est compétent pour décider de leur remise à une société de protection animale. Ce statut s'oppose encore à l'euthanasie de l'animal sauf décision préfectorale prise en vertu des pouvoirs de police du préfet.

La loi de 1999 a comblé cette lacune en renforçant les pouvoirs de police des maires vis-à-vis des animaux dangereux, en particulier les chiens potentielle-

ment agressifs. Elle autorise la confiscation de l'animal y compris lorsque son propriétaire est identifié. L'animal placé dans un lieu de garde approprié peut être cédé ou euthanasié par décision du maire ou du préfet. Si elle a contribué, semble-t-il, à assainir, au moins partiellement, une situation devenue préoccupante, la loi de 1999 reste néanmoins très controversée, en particulier par les associations qui la jugent aveugle, le chien dit dangereux étant qualifié comme tel par son appartenance à une certaine race, alors que sa dangerosité est davantage le résultat du dressage qu'il a subi. Elle est aussi jugée difficilement applicable par les autorités en charge de gérer cette question. Le maire est donc à la fois le détenteur de pouvoirs de police qui lui sont propres et agent de l'État pour les actes qu'il effectue au nom de celui-ci. Il faut reconnaître que ces responsabilités sont souvent pesantes, notamment avec le développement d'attitudes inciviques de la part des propriétaires d'animaux et qu'elles peuvent conduire les maires à prendre des mesures impopulaires.

### ***La capture des animaux domestiques errants ou commensaux***

La capture des animaux domestiques trouvés errants sur la voie publique est du ressort de divers organismes. En général, elle est assurée par les services municipaux, la police, les pompiers ou encore par des sociétés privées de capture. Il faut noter que l'usage d'anesthésiques nécessite la présence d'un vétérinaire, seul habilité à les prescrire et à les administrer. S'agissant des animaux commensaux, la capture des pigeons dans les villes est confiée soit aux services municipaux soit à des sociétés de capture. Les uns et les autres se heurtent souvent à la réprobation voire à l'hostilité du public.

### ***Refuges et fourrières***

Les animaux recueillis ou capturés sur la voie publique sont acheminés vers une fourrière. Généralement gérés par la Société Protectrice des Animaux (SPA), ces établissements ont pour mission d'héberger les animaux, essentiellement des chiens et des chats, pendant la durée légale autorisée. Celle-ci, qui est de 13 jours en moyenne, peut varier selon le statut de l'animal, tatoué ou non, mordeur, réquisitionné, appartenant à une personne emprisonnée ou hospitalisée. Au cours de leur passage en fourrière, les animaux sont déparasités et vaccinés contre les maladies spécifiques communes et la rage. Si, en dépit de l'obligation légale, ils ne sont pas tatoués, ils reçoivent une identification.

Environ 70 000 animaux, dont 70 % de chiens, sont recueillis chaque année par les fourrières de France. Les animaux susceptibles d'être adoptés, en fonction de leur âge et de leur comportement, et qui n'ont pas été réclamés par leur propriétaire (lequel devrait alors régler les frais de pension et vétérinaires) sont dirigés vers un refuge où ils sont proposés à l'adoption. Celle-ci, qui s'opère à

titre onéreux [entre 76 € (500 F) et 122 € (800 F) pour un chien et 38 € (250 F) à 76 € (500 F) pour un chat selon la localisation de la fourrière] s'effectue après un entretien prolongé avec les adoptants, au cours duquel leurs responsabilités vis-à-vis de l'animal et la collectivité leur sont longuement exposées.

A noter que le coût journalier moyen de la pension d'un animal en fourrière s'élevait entre 10,67 € (70 F) et 12,2 € (80 F) en 1996, en région parisienne ; ramené au nombre d'habitants de la zone desservie par une fourrière, celui-ci entraînait une charge de 0,15 € (1 F) environ par an et par habitant <sup>20</sup>.

Si le cas des chiens et chats errants est ainsi, en général, convenablement réglé, il n'en va pas de même de celui des animaux sauvages errants, indigènes ou exotiques, dont la capture soulève souvent des difficultés et nécessite l'intervention de professionnels expérimentés. Les fourrières se déclarant très généralement incompetentes, des solutions plus ou moins aléatoires (centres de gestion de la faune sauvage, parcs zoologiques...) sont recherchées, toujours dans l'urgence <sup>20</sup>.

Au fil des années, un dispositif réglementaire visant à gérer le risque animalier et impliquant les autorités publiques ainsi que les associations de protection animale, s'est mis en place. Bien des imperfections demeurent, comme en témoigne une insatisfaction voire une exaspération de certains citoyens. Des progrès ont été accomplis mais des améliorations devront être encore réalisées.

Ce sont ces aspects qui seront maintenant examinés.

## **VERS UNE AMÉLIORATION DE LA GESTION DE LA PRÉSENCE ANIMALE EN VILLE**

Cette amélioration procède ou devrait procéder de plusieurs actions :

- gestion des populations animales,
- contrôle de l'état sanitaire des animaux,
- meilleure adaptation des aménagements urbains destinés à l'animal,
- éducation et information des maîtres,
- application, aux propriétaires d'animaux, si nécessaire, de pénalités pour incivisme,
- développement de la recherche sur le comportement des animaux.

### **La gestion des populations animales**

S'agissant des chiens, elle vise à réduire le nombre des abandons. Ceux-ci concernent le plus souvent des animaux acquis à la légère par des proprié-  
taires.

20. Rapport IAURIF 1998.

res peu avertis des contraintes inhérentes à l'adoption d'un animal. Actuellement, la majorité des abandons de chiens est provoquée par des troubles du comportement de l'animal élevé, par ignorance, dans des conditions tellement artificielles qu'elles le rendent asocial, destructeur voire dangereux. La loi de 1999 a resserré l'encadrement de la production de chiots et de leur commercialisation. Elle prévoit que les éleveurs de chiens soient détenteurs d'un certificat de capacité dont les modalités d'obtention seront fixées par arrêté. La reproduction canine dans les élevages dits amateurs fait également l'objet d'un encadrement très strict. Bien évidemment, la réglementation imposant que tout animal soit identifié de manière pérenne par tatouage ou insertion sous-cutanée d'un transpondeur, avec communication de numéro d'identification au fichier central canin géré par la Société centrale canine (SCC), fait l'objet d'une vigilance accrue. En effet, si ces mesures sont régulièrement appliquées par les éleveurs et amateurs sérieux, un élevage plus ou moins clandestin continue de se développer, notamment au sein de certains quartiers. Notons que l'on prévoit à ce sujet que les chiens considérés comme dangereux, appartenant à une race classée dans la 1<sup>re</sup> catégorie de la loi du 6 janvier 1999 (Pitt Bull, Boerbull, Bull-Terrier Staffordshire, American Staffordshire Terrier, Mastiff, Tosa Inu et assimilés), ne peuvent être acquis, cédés, importés ou faire l'objet d'un élevage, sous peine d'un emprisonnement de 6 mois et d'une amende de 15 245 € (100 000 F). Sous peine des mêmes sanctions, leur détention n'est autorisée que s'ils ont subi une castration, quel que soit leur sexe.

L'importation de chiens, difficile à réguler lorsqu'il s'agit de négoce intracommunautaire, fait l'objet d'une surveillance active de la part des autorités vétérinaires et de la douane qui doivent faire face à un trafic important de chiots, évalué à un million par an, en provenance majoritairement des pays de l'Europe de l'Est.

S'agissant des chats, une politique de gestion s'est mise en place à l'initiative d'associations de protection animale (« Ecole du chat », « Compagnons de Saint Roch ») et de plus en plus largement des services municipaux. Elle s'adresse aux populations dites de « chats libres » qui sont implantées de manière pérenne dans des lieux publics (parcs, cimetières, hôpitaux) ou privés, sans appartenir à un quelconque propriétaire.

Cette gestion raisonnée, initialement développée en marge de la réglementation sur les animaux errants puis incluse dans la loi de 1999, repose sur quelques règles simples. Les chats vivant en liberté et plus ou moins sédentarisés :

- ne doivent pas se reproduire,
- ne doivent pas être vecteurs de maladies parasitaires ou infectieuses,
- doivent être correctement nourris et bénéficier de soins vétérinaires si leur état l'exige.

Pour ce faire, les chats sont capturés, conduits chez un vétérinaire lequel, après anesthésie, procède à une identification par tatouage (au nom de l'association ou de la mairie ou de tout autre structure de prise en charge, laquelle endosse ainsi la responsabilité civile de ces animaux), les déparasite, les stérilise et vérifie leur état d'infection éventuel par le virus de la leucémie féline (FeLV). Les animaux négatifs vis-à-vis de cette infection sont alors relâchés.

Le territoire est équipé d'abris et d'aires de nourrissage. Des bénévoles en assurent l'entretien. Les chatons nés inopinément sont généralement placés dans des familles d'accueil par les bénévoles. Les animaux malades ou blessés sont repris et font l'objet d'un isolement et de soins vétérinaires. Des panneaux sont prévus pour avertir la population du statut particulier de ces chats.

Les exemples d'intégration les plus réussis concernent les espaces verts ouverts, publics et peu fréquentés, sans aires de jeux pour les enfants. Ils assurent le maintien d'une population stable dont on empêche ainsi la prolifération.

La profession vétérinaire contribue très généralement à ces réalisations en proposant aux communes des conventions financières préférentielles. Celles-ci sont établies par les associations vétérinaires départementales.

À titre indicatif, en 1998, le coût des captures et des soins vétérinaires s'élevait de 7,60 à 12,20 € (50 à 80 F) par chat, le nourrissage était évalué à 0,30 à 0,46 € (2 à 3 F) par jour et par animal, le coût d'une cabane pour 3 à 5 chats à 7,6 € (50 F).

Il faut citer enfin, pour mémoire, les taxes et impôts sur les chiens (et autrefois dans certaines régions, sur les pigeons). Créé dans notre pays par une loi du 2 mai 1855, cet impôt n'a été supprimé que le 1<sup>er</sup> janvier 1972. Les difficultés de son recouvrement ont été la cause de cette suppression. Cette taxe, si elle était appliquée avec rigueur, aurait sans doute un effet dissuasif sur l'acquisition d'un chien. Elle conserve, d'ailleurs, ses partisans qui y verraient une ressource propre à abonder les charges créées par les nuisances canines. Elle a encore fait l'objet d'une proposition de loi déposée sur le bureau de l'Assemblée Nationale au cours de la première session ordinaire de 1992-93. Notons qu'une telle taxe est toujours perçue dans certains pays. Ainsi, en Suisse, à Lausanne, une taxe communale s'élevant à 55 € (360 F) pour un chien, majorée d'un impôt cantonal de 38,1 € (250 F), est appliquée.

La lutte contre la pullulation des pigeons est une préoccupation constante des instances municipales. Sans pouvoir ni vouloir éliminer totalement ces oiseaux, et après que l'insuffisance des différents procédés non meurtriers (effarouchement par divers dispositifs, incorporation de contraceptifs à l'alimentation....) ait été constatée, il a fallu se résoudre à la capture suivie de l'euthanasie. Ces opérations, en général réprouvées par le public, sont assurées par des sociétés

spécialisées et plus rarement par les employés municipaux. A noter, quelques initiatives municipales de construction de pigeonniers destinés à attirer les pigeons et à leur permettre de nicher sous surveillance et avec limitation permanente de couvées.

Quant aux espèces exotiques, leur limitation devrait pouvoir être obtenue par application stricte de la réglementation des importations, qu'il s'agisse ou non d'animaux soumis à la convention de Washington. La libération incontrôlée d'individus est souvent dommageable. Ce fut le cas pour la tortue de Floride, vendue dans les oiselleries et qui, devenue trop volumineuse et vorace, a été relâchée par milliers dans les cours d'eau de notre pays, menaçant gravement nos tortues indigènes (Cistude). Une réglementation visant aussi à limiter le risque de dissémination de salmonelles par ces animaux, en a interdit totalement l'importation et la vente.

Il faut cependant constater, une nouvelle fois, la difficulté d'éradiquer complètement ou de prévenir les marchés clandestins. Le trafic, au plan international, d'individus d'espèces sauvages protégées a été évalué récemment à 4,5 milliards d'euros (30 milliards de francs), venant immédiatement après celui des stupéfiants ou des armes. La vogue, catastrophique pour les animaux et très dangereuse pour les humains, d'un marché clandestin de singes magots en provenance d'Afrique du Nord est un exemple dans l'actualité.

### **Le contrôle de l'état sanitaire des animaux**

Fort heureusement réduit par rapport au risque potentiel, le risque sanitaire réel lié à la transmission à l'homme d'agents infectieux d'origine animale ou dont l'animal est vecteur, doit être une préoccupation permanente. Sa maîtrise commence par l'action sanitaire et pédagogique qu'exerce la profession vétérinaire dans ce domaine. Vaccinations, déparasitage, examens cliniques réguliers, sont autant d'actes de prévention dirigés contre le portage d'agents pathogènes par l'animal. L'éducation des maîtres, les mettant en garde, sans dramatisation, à l'égard du danger que peuvent présenter certaines pratiques de nourrissage ou de cohabitation trop étroite avec l'animal, s'agissant notamment de jeunes enfants ou de femmes enceintes, est un second aspect important de cette action à conduire par le vétérinaire.

L'éducation assurée par les médecins constitue un second volet de la prévention. Elle devrait se faire en totale harmonie avec l'action des vétérinaires, certains risques étant parfois surévalués, comme c'est le cas pour la toxoplasmose féline dont l'éventuelle transmission nécessite des conditions indispensables (maturation des ookystes nécessaire à l'acquisition de leur caractère infestant) qui peuvent être facilement évitées par la propreté et le renouvellement rapide des bacs à déjections.

Il faut retenir qu'une bonne coopération entre médecin de famille et vétérinaire s'avère souvent indispensable comme ce doit être le cas, par exemple, lors de



la découverte — devenue très rare, fort heureusement — d'une tuberculose canine ou féline généralement révélatrice d'une tuberculose humaine au foyer. Comme c'est le cas encore, dans le sens inverse, de certaines trichophytoses de chat peu apparentes chez l'animal et qui, susceptibles de se révéler pathogènes pour l'homme, sont découvertes par le médecin.

Le cas des maladies transmises par les NAC fait l'objet désormais de programmes d'enseignement dans les Ecoles Vétérinaires et de sessions de formation continue des vétérinaires, en raison des spécificités de certains risques sanitaires propres à ces espèces.

Les maladies par hypersensibilité constituent un chapitre particulier. En effet, c'est la disposition atopique de certains sujets qui permet leur développement. Elles conduisent à écarter le ou les animaux qui en sont la cause. Efficace, bien que souvent frustrant pour les enfants en particulier, lorsqu'il s'agit d'animaux introduits au domicile familial, cet éloignement soulève, plus largement, la question du maintien — ou de l'admission — d'animaux de compagnie dans les lieux publics. Les crèches, les écoles maternelles hébergent souvent de petits animaux, rongeurs en général. Reconnus comme extrêmement bénéfiques par la plupart des éducateurs, ces animaux doivent faire l'objet de soins constants d'ordre sanitaire. Il n'empêche qu'ils peuvent déclencher une crise d'asthme chez un enfant et qu'il conviendra de recueillir toutes informations, lors de l'admission des enfants, sur un éventuel état atopique pour les maintenir éloignés ou renoncer à la présence des animaux dans la salle de classe.

Dans le même ordre d'idée, il paraît judicieux de prendre en compte la demande renouvelée de pensionnaires de maisons de retraite, pour lesquels un animal est parfois l'ultime lien avec le passé. Cette question doit être examinée avec la plus grande attention tant au plan sanitaire que psychologique, voire social, concernant les personnels. Il n'en reste pas moins que nombre de ces établissements ont admis la présence d'animaux, le plus souvent au titre de la collectivité. Une demande similaire émane d'établissements pénitenciers et foyers d'accueil de sans-logis. Elle est au centre d'un débat permanent dans de nombreuses résidences universitaires.

### **Aménager la ville**

Il peut paraître provocant de prétendre adapter la ville aux animaux de compagnie. La permanence des difficultés rencontrées qui constituent une préoccupation constante pour toutes les municipalités d'une certaine importance, a justifié dans de nombreuses villes, la recherche de solutions propres à apaiser les tensions et à réduire les nuisances.

Rappelons qu'un sondage SOFRES déjà cité a montré que 86 % des personnes interrogées sont favorables à un nettoyage plus fréquent des trottoirs et lieux publics par les services municipaux et 84 % à l'installation de davantage

d'infrastructures et d'espaces publics réservés aux chiens mais que 86 % souhaitent, en outre, un renforcement de la répression à l'encontre des maîtres peu respectueux de la réglementation.

Au cours des dernières années, des Commissions des affaires animales, auxquelles participent, outre les élus et responsables techniques municipaux, des représentants des administrations concernées (DDASS, DSV), des sociétés de protection animale et des prestataires de service (fourrières, refuges...) ont été créées dans certaines villes. A Paris, dès 1979, une « Direction de la propreté » a été mise en place et est devenue en 1990 « Direction de la protection et de l'environnement ».

De plus en plus de villes prennent aujourd'hui des initiatives visant à mieux gérer la présence animale, considérant qu'elle est désormais une des composantes de l'environnement au même titre que la décoration végétale. Comme l'écrit Charles Lambert, Président de la Société Française des Urbanistes <sup>21</sup>, « la prise en compte de l'animal urbain participe d'une conception renouvelée de l'urbanisme, plus proche de la vie quotidienne et intégrant le plaisir des habitants. L'animal doit s'inscrire dans les espaces de la ville comme les espaces naturels ».

Le plus souvent, il est d'abord question pour les élus de trouver une solution technique à l'élimination des déjections et, secondairement, aux aboiements, divagations, etc. Plusieurs villes ont montré l'exemple en s'engageant dans la création d'équipements sanitaires urbains. C'est le cas de la ville de Grenoble dans les années 80 et ultérieurement de Mulhouse ou de Montbéliard. Il convient de rappeler que ces aménagements s'inscrivent davantage dans une démarche de prévention au même titre que l'éducation sur laquelle nous reviendrons. Elles prennent en compte l'échec des mesures curatives que sont le nettoyage public dont nous avons vu les insuffisances et le ramassage individuel par le maître, dont il faut bien constater que dans nos villes, il reste exceptionnellement effectué. Des initiatives de distribution gratuite de dispositifs individuels, sacs et pelles de collecte, ont été tentées par plusieurs villes, sans succès notable ; la répression, lorsqu'elle est prévue, s'avère difficile à appliquer.

Il serait superflu de revenir sur les multiples aménagements urbains (« canienne », « vespachienne », « cleardog », « cani-canin », « trotcanin », « air-canin », et tout récemment « wawa ».....), zones réservées aux animaux sur lesquelles ils s'ébattent et peuvent satisfaire leurs besoins. Limitées en nombre par le choix des emplacements et par leur prix, elles ne peuvent à elles seules apporter la solution définitive.

La solution ou, tout au moins, l'amélioration sensible de la situation réside dans la mise en place, par la ville, d'actions plus générales. L'AFIRAC a entrepris,

---

21. In « 30 millions d'amis », Fév. 2001, p.28.

depuis plusieurs années, une campagne d'information et de sensibilisation auprès des villes de France. La remise d'un prix de « l'animal en ville » récompense la ville qui a le mieux géré l'intégration des animaux dans la cité, toutes espèces confondues. La ville de Montbéliard (29 000 habitants) a obtenu ce prix en 2000 et son action mérite d'être rappelée.

Elle passe par l'installation de mobiliers urbains, mais aussi par l'ouverture de campagnes de sensibilisation et d'éducation. Elle a conduit à créer des emplois d'agents locaux de médiation sociale. Ceux-ci, souvent en collaboration avec les associations de protection animale et les clubs d'éducation canine, vont au contact de propriétaires d'animaux, rappelant les règles de la vie sociale. A noter que, depuis de nombreuses années déjà, nos voisins britanniques l'ont bien compris, des responsables des affaires animales (dog welfare officer) ayant été installés par les collectivités locales. Ces employés communaux interviennent auprès du public et des maîtres dans les domaines de l'éducation et de l'information. Ils s'adressent aux enfants des écoles au cours de séances éducatives. Ils sont quotidiennement en contact avec les propriétaires pour les aider dans l'éducation de leur compagnon. Au sein de la collectivité locale, ils agissent en synergie avec l'ensemble des services municipaux concernés pour que l'animal soit pris en considération dans les projets d'urbanisme, d'aménagement des espaces verts, des travaux de voirie, etc... Ils interviennent également dans la prise en charge des animaux errants ou blessés sur la voie publique. C'est sur ce modèle que se recrutent des emplois de proximité dans certaines de nos villes, souvent par la création d'emploi-jeunes.

Si l'on se réfère à l'exemple de la ville de Montbéliard, cette action globale porte ses fruits puisque au classement des inconvénients urbains établis par les montbéliardais, les nuisances canines et félines ont régressé de la 9<sup>ème</sup> à la 16<sup>ème</sup> place entre 1995 et 2000.

Il faut noter que la IX<sup>e</sup> conférence internationale sur les relations homme-animal qui s'est tenue récemment (13-15 septembre 2001), à Rio-de-Janeiro, avec le soutien de l'OMS, a confirmé cette démarche en décernant un grand prix international aux villes ayant développé les meilleures politiques urbaines dans la gestion des animaux de compagnie. Deux villes, Montbéliard et Gand, ont partagé ce prix.

Bien évidemment, ces mesures ont un coût. Cependant, si on se réfère encore à la ville de Montbéliard, il a été chiffré à un montant annuel inférieur à 1 524,5 € (100 000 F), ce qui semble largement supportable. Lorsque l'on interroge des responsables municipaux sur les justifications de cette dépense, la réponse est unanime : il s'agit d'une dépense légitime qui s'intègre naturellement dans l'organisation de la manière de vivre la ville au quotidien. Quant à l'origine des ressources, la réponse est univoque : c'est à la collectivité de prendre en charge les mesures d'intérêt général comme c'est le cas ; il existe un principe démocratique du cofinancement par tous, des initiatives en faveur d'une catégorie particulière.

## **Informier et éduquer les propriétaires d'animaux**

Les maîtres mots qui ressortent régulièrement des actions conduites par certaines villes sont information et éducation. Ces deux actions sont indissociables des mesures prises en vue de gérer au mieux la présence animale dans la ville.

Elles constituent le volet complémentaire d'une stratégie de responsabilisation et d'aide aux maîtres. L'attitude des maires a évolué et tend à obtenir des modifications du comportement par le dialogue et la persuasion.

Certaines villes se sont engagées dans des expériences d'éducation de proximité. La ville de Paris a créé des séances d'initiation canine pour enfants en centres de loisirs. La ville de Créteil a ouvert une réflexion sur des activités pédagogiques et sportives permettant d'éduquer à la fois maîtres et chiens, notamment dans des quartiers difficiles, ainsi que des sessions d'information pour les gardiens d'immeubles confrontés aux chiens dits « dangereux ». Des « fêtes du chien », toujours très populaires, sont organisées pour sensibiliser la population à une nécessaire cohabitation qui passe forcément par une meilleure gestion des animaux. La profession vétérinaire s'est investie depuis 1996 dans une campagne d'information sous forme de conseils prodigués, à la faveur d'une consultation préalable à l'acquisition d'un animal, aux futurs propriétaires. Ceux-ci sont ainsi guidés dans leur choix, informés de leurs responsabilités et reçoivent des conseils en matière d'éducation canine.

La SCC participe à des colloques et à des réunions d'information à destination des collectivités locales et de certaines institutions dont l'objectif est de proposer des schémas de cynophilie adaptés au milieu urbain. De nombreux clubs d'éducation canine, des organisations de quartiers, développent une éducation partagée du chien et de son maître, sous couvert de sessions de formation et de compétitions d' « agility », discipline sportive les associant dans la même épreuve.

D'autres associations comme « l'Ecole du Chien » exercent une action de formation plus ciblée en favorisant l'insertion sociale d'handicapés ou de jeunes adultes en difficulté par des stages de formation aux métiers du chien et par l'éducation à l'entretien de l'animal.

Toutes ces initiatives s'accordent à reconnaître la cible privilégiée que représentent les enfants dans les campagnes d'information, à la fois en tant que futurs citoyens et relais auprès des adultes.

Peu coûteuses, les actions de formation et de communication sont reconnues comme bénéfiques par les collectivités territoriales, dans la mesure où elles contribuent non seulement à limiter les nuisances, mais aussi à développer le sens civique des détenteurs d'animaux de compagnie et, *in fine*, à apaiser les tensions.

### **La dissuasion**

En dernière analyse, le recours à la coercition et à l'application de sanctions constitue un moyen de gestion du risque animalier, en frappant les personnes dont le comportement porte délibérément atteinte à la salubrité et à l'ordre public.

Dans un certain nombre de pays, la réglementation est appliquée de manière très stricte et les sanctions sont très lourdes.

La loi S 1310 du Département de la Santé de la ville de New York, stipule que les propriétaires de chiens ont le devoir de retirer toutes les matières fécales déposées par leurs animaux dans les rues, sur les trottoirs, dans les caniveaux et tous lieux publics. L'amende prévue — et appliquée en cas de délit — est de 100 dollars. Plus près de nous, en Grande Bretagne, les amendes s'élèvent à 100 livres et à Lausanne, l'amende de 381 € (2 500 F) peut être portée à 609,8 € (4 000 F) en cas de récidive.

Force est de constater que dans notre pays, en dépit des règlements municipaux et des obligations inscrites au Code des Communes, les maires hésitent très généralement à mécontenter les propriétaires inciviques ou négligents. Notons encore que pour des raisons humanitaires, il n'est pas d'usage de dresser un procès-verbal à des personnes souvent âgées qui, bien que la pratique soit interdite par les règlements sanitaires départementaux, distribuent de la nourriture aux chats errants ou aux pigeons des villes.

De toute façon, la réponse des maires, lesquels tendent de plus en plus, comme cela a été dit, à privilégier l'éducation, est que l'on ne peut pas sanctionner des comportements inciviques si les moyens propres à les rendre civiques n'ont pas été mis en place.

### **La recherche sur le comportement animal**

Ces dernières années, on a assisté au développement de travaux scientifiques orientés vers une connaissance rigoureuse du comportement animal, se voulant dégagée de toute confusion anthropomorphique<sup>22</sup>. D'autres recherches explorent les fondements et les voies de la relation entre l'homme et les animaux<sup>23</sup>. Les retombées pratiques de ces recherches ont contribué à mieux percevoir les bases du comportement de nos animaux de compagnie, du chien essentiellement et, de ce fait, de rationaliser les bases jusque-là empiriques du dressage conduisant ainsi à une meilleure information des maîtres et à une meilleure éducation canine.

22. Travaux de Boris Cyrulnik, de Jean-Pierre Digard, etc.

23. Travaux de Georges Chapouthier, de Christian Talin, entre autres.

Parallèlement, et sur ces bases, s'est développée une branche de la médecine vétérinaire tournée vers les troubles du comportement. Les vétérinaires comportementalistes, qui ont suivi une formation spécifique post-universitaire, sont préparés à traiter des maladies du comportement dont souffrent les animaux élevés dans des conditions par trop artificielles. Ces mêmes vétérinaires dispensent une information auprès des maîtres, contribuant ainsi à prévenir certains comportements canins dommageables pour le voisinage et à l'origine de la majorité des abandons.

## **CONCLUSION**

Les animaux de compagnie font partie intégrante de notre société. S'ils constituent une source de bienfaits pour l'homme, ils présentent également un certain nombre d'inconvénients parmi lesquels les risques sanitaires doivent être pris en compte.

En réalité, si l'on écarte les risques dus à ce qu'il est convenu d'appeler les Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) et ceux engendrés par les « animaux libres » et les « commensaux », il est relativement facile de maîtriser les risques sanitaires représentés par la plupart des animaux de compagnie en appliquant les règles élémentaires de l'hygiène et en soumettant nos compagnons animaux à une surveillance vétérinaire régulière.

Plus complexes à résoudre sont certainement les difficultés liées à la pollution urbaine d'origine canine. A côté d'une réglementation très complète mais que les élus locaux répugnent à appliquer, les solutions passent probablement par des aménagements urbains mieux adaptés et par une meilleure éducation et information des maîtres. Plusieurs exemples conduits dans de grandes villes et associant municipalités, mouvements associatifs, éducateurs et vétérinaires semblent montrer le succès de ces entreprises.

## **RECOMMANDATIONS**

L'Académie nationale de médecine a été sollicitée par la ville de Paris aux fins de conduire une étude portant sur les effets de la présence d'animaux vivant en ville, sur la santé des citadins.

Prenant en compte à la fois les conséquences bénéfiques de cette présence animale et les nuisances et dangers qu'elle entraîne, l'Académie nationale de médecine émet les recommandations suivantes :

- 1 — Une régulation des populations animales, tant de compagnie que commensales, s'avère nécessaire. Cette régulation doit procéder de l'application stricte des mesures figurant dans la loi du 6 janvier 1999 et du contrôle efficace des importations d'animaux.

- 2 — Le contrôle de l'état sanitaire des animaux, assuré de manière généralement satisfaisante s'agissant des espèces d'agrément traditionnelles, doit être étendu plus strictement aux espèces nouvellement adoptées comme animaux de compagnie.
- 3 — Un effort soutenu doit être poursuivi en vue de l'installation d'aménagements urbains mieux adaptés aux besoins des animaux.
- 4 — Ces aménagements ne pouvant à eux seuls faire disparaître les nuisances et dangers qui résultent des pollutions animales, des efforts soutenus d'information et d'éducation des maîtres doivent être développés par les municipalités, la profession vétérinaire et les associations de protection animale en vue, notamment, de réduire les comportements inciviques de certains propriétaires.
- 5 — Lorsque ces efforts s'avèrent insuffisants, la réglementation permettant de sanctionner de tels comportements doit être strictement et systématiquement appliquée par l'autorité municipale.
- 6 — Il est souhaitable que les efforts de recherche en éthologie et comportement animal, notamment dans l'espèce canine, soient poursuivis de manière à réduire les nuisances liées à la mauvaise socialisation de trop nombreux animaux.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 26 février 2002, a adopté ce rapport à l'unanimité.*

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### RAPPORTS

- HOUBART J.P. — L'animal dans la ville. Conseil Général Vétérinaire, 1995.
- MICHAUX J.M. — Rapport sur l'animal et le citoyen, 1995.
- MICHAUX J.M. — Pour une nouvelle culture de l'animal en ville (s.d.).
- AURIF I. — Les animaux dans la cité : sécurité et santé, 1998.
- FIRAC A. — L'animal, la ville et les vétérinaires, 1999.

### PUBLICATIONS

- Collectif : Zoonoses d'origine canines et félines. Bayer santé animale, 2000-2001.
- LECADRE R., Vital-Duran B. — Le chien, une nouvelle race de citoyen. *Libération*, 31 janv. 2001, p. 20.

- PASCAUD J. — L'urbanisme doit prendre en compte la présence animale. *La Sem. Vét.*, n° 1004, 10 fév. 2001, p. 10.
- PILET Ch. et Parodi A.L. — Colloque La santé dans la ville. Acad. des Sciences et Acad. nationale de médecine, 18 décembre 2000, (A paraître)
- ROCHA de A. — Aujourd'hui la crotte est dans le sac. *Zurban*, 7 fév. 2001, p. 18-25.
- SOFFRES. — Sondage réalisé en 2000 pour le compte de la Société Centrale Canine.
- VIAL L. — Les zoonoses liées aux animaux exotiques. *Cahiers cliniques* n° 78 et 79, *l'Action Vét.* n° 1548 du 9 fév. 2001 et 1549 du 16 fév. 2001.
- L'enfant, l'animal et la famille. Les dossiers ACPS, n° 3, Sept. 2000.
- Dangerous dogs. Special focus. *FVE Newsletter*, Oct. 2000.

#### OUVRAGES ET C.R. DE COLLOQUES

- BONDUELLE P., JOUBLIN H. — L'animal de compagnie. PUF, Coll. Que sais-je, 1995.
- BURGAT F. — La protection de l'animal. PUF. Coll. Que sais-je, 1997.
- CADORET A. — L'animal, compagnon de l'enfant. Paris : Fleurus Ed., 1982.
- CHAPOUTHIER G. — Au bon vouloir de l'homme, l'animal. Paris : Denoel Ed., 1990.
- CYRULNICK B. — Si les lions pouvaient parler. Quarto Gallimard, 1998.
- GONTHIER Th. — L'homme et l'animal. La philosophie antique. PUF, Coll. philosophie, 1999.
- KATCHE A. — Interactions between people and their pets. C. Thomas Ed., USA, 1980.
- LEVINSON B. — Pet oriented child psychotherapy. C. Thomas Ed., USA, 1969.
- TALIN Ch. — Anthropologie de l'animal de compagnie. L'animal, autre figure de l'altérité. L'atelier de l'Archer, PUF, 2000.
- TRIEBEN-BACHER S. — The relationship between companion animals, caregivers and family functioning. Intern. Conf. Prague, Sept. 1998.



## COMMUNIQUÉ

*au nom de la Commission VI (Maladies infectieuses et parasitaires)*

### Infections nosocomiales : législation

#### *Cross infection : législation*

Gabriel BLANCHER

L'Académie nationale de médecine,

- rappelant les recommandations contenues dans son communiqué du 19 juin 2001 <sup>1</sup> et sa prise de position antérieure <sup>2</sup> ;
- considérant l'importance du problème de santé que posent les infections nosocomiales ;
- prenant acte de la création, dans le projet de loi concernant les droits des malades et la qualité du système de santé, de commissions régionales de conciliation et d'indemnisation chargées de faciliter le règlement amiable des litiges relatifs aux accidents médicaux, aux affections iatrogènes et aux infections nosocomiales ;
- craignant qu'en sa rédaction actuelle le projet de loi n'écarte systématiquement les infections nosocomiales de l'indemnisation au titre de la solidarité nationale ;

publie le communiqué suivant :

- les infections nosocomiales, comme leur étymologie l'indique (*nosos* : maladie ; *komein* : soigner) sont les infections transmises au cours des soins médicaux ;
- il importe de ne pas méconnaître qu'à côté d'infections nosocomiales résultant d'une faute reconnue il existe un risque « incompressible » d'infections nosocomiales indemnissables au titre de la solidarité nationale car apparues malgré toutes les précautions d'hygiène prises dans l'établissement de soins ;

1. Infections nosocomiales et responsabilité médicale. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, n° 6, 1175-1184.

2. Vœu « Concernant le rôle des hôpitaux-pilotes dans la lutte contre les infections nosocomiales ». *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1991, 175, n° 3, 461-462.

- il est indispensable que ce fait soit pris en compte par les commissions régionales de conciliation et d'indemnisation et qu'en conséquence les termes « ou une infection nosocomiale » soient ajoutés après les termes « affection iatrogène » au paragraphe II de l'article L-1142-1 du projet de loi ;
- par ailleurs, les efforts doivent être poursuivis pour réduire ces infections dans toute la mesure du possible, conformément aux articles 49 et 71 du Code de Déontologie médicale.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 5 février 2002, a adopté le texte de ce communiqué.*

---

MOTS-CLÉS : INFECTION HOSPITALIÈRE. SANTÉ PUBLIQUE, législation.

KEY-WORDS (Index Medicus) : CROSS INFECTION. PUBLIC HEALTH, legislation and jurisprudence.

## COMMUNIQUÉ

*au nom de la Commission V (Troubles mentaux – Toxicomanies)*

### Drogues illicites d'aujourd'hui et santé

*Illicit drugs of today and health*

Roger NORDMANN \*

Le 19 février 2002 l'Académie nationale de médecine a consacré une séance au thème « Drogues illicites d'aujourd'hui et santé ». Elle a pris acte, avec une grande inquiétude, de l'évolution actuelle de l'usage de cannabis (début à un âge de plus en plus précoce ; accroissement considérable du nombre de consommateurs réguliers ou intensifs ; apparition de produits dont la teneur en principe actif est beaucoup plus élevée qu'autrefois, cause accrue de toxicité et de dépendance ; association habituelle à l'alcool, au tabac et parfois à d'autres drogues illicites). Ces modifications de la consommation de cannabis favorisent l'apparition d'importantes anomalies comportementales (pouvant aboutir à la désinsertion sociale), de manifestations psychotiques ainsi que d'altérations organiques. De plus les recherches neurobiologiques ont permis de mettre en évidence l'existence de liens entre les récepteurs cérébraux aux cannabinoïdes et aux opioïdes, ainsi que l'augmentation de l'appétence envers l'alcool provoquée par la stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes.

L'Académie note d'autre part l'augmentation de la consommation de certaines drogues (ecstasy, crack), l'apparition de drogues de synthèse nouvelles, ainsi que le développement de l'utilisation simultanée de plusieurs drogues. Elle remarque enfin que l'évocation d'un éventuel effet thérapeutique du cannabis ne repose à l'heure actuelle sur aucune méthodologie probante.

*Ces constatations conduisent l'Académie à émettre les recommandations suivantes :*

— ***mettre en garde contre toute banalisation du cannabis***

La tendance actuelle à sa banalisation résulte, en effet, d'une information tronquée ou partielle, occultant les sévères altérations de la santé que favorisent largement les changements récents portant aussi bien sur les

---

\* Président de la Commission V.

modalités de consommation du cannabis que sur les produits utilisés et leur concentration en principe actif ;

- **utiliser toutes mesures susceptibles de réduire l'offre** de cannabis et autres drogues illicites, en particulier dans les établissements scolaires et lors des réunions festives (telles que les rave parties). À cet effet, maintenir l'ensemble des moyens de lutte, y compris légaux ou judiciaires, toute adaptation de ces moyens impliquant préalablement le rejet de pressions éventuelles lesquelles, sous prétexte d'extension de la liberté individuelle, pourraient favoriser l'usage de drogues ;
- **préconiser la détection de l'usage de drogues** (à l'aide d'un dialogue non culpabilisant) **ainsi que la prise en charge précoce** des consommateurs (en développant les structures médico-sociales adaptées). **Étendre cette détection à tous les accidents corporels** de la circulation ou du travail, aux actes de violence, ainsi que lors de toute manifestation psychiatrique aiguë ;
- **développer la recherche** sur les déterminants psychosociaux de la consommation de drogues, les facteurs de vulnérabilité individuelle, ainsi que sur les altérations neurobiologiques consécutives à la prise de ces substances isolées ou en association.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du 19 février 2002, a adopté le texte de ce communiqué (1 voix contre, 2 abstentions).*

---

MOTS-CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE. CANNABIS. PRODUITS ILLICITES. ACCIDENT CIRCULATION. COMPORTEMENT ADOLESCENT. N-MÉTHYL-3,4-MÉTHYLEDIOXYAMPHÉTAMINE.

KEY-WORDS (Index Medicus) : PUBLIC HEALTH. CANNABIS. SREET DRUGS. ACCIDENTS, TRAFFIC. ADOLESCENT BEHAVIOR. N-METHYL-3,4-METHYLEDIOXYAMPHETAMINE.

## **ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE**

**Séance du 5 février 2002**

*Présidence de M. Maurice TUBIANA, président*

---

### **ORDRE DU JOUR**

#### ***Communications***

Emile ARON

**A propos de la vaccination contre l'hépatite B. Plaidoyer pour un principe de protection.**

Bernard-Louis SALLE (Hôpital Edouard Herriot – Lyon), Edgar DELVIN,  
François GLORIEU

**Vitamine D et grossesse.**

#### ***Communiqué***

Gabriel BLANCHER, au nom de la Commission VI  
**Infections nosocomiales : législation.**

#### ***Présentation d'ouvrage***

Gabriel RICHET et Pierre DELAVEAU

Alain TOUWAIDE, N. GASPARE de SANTO, G. BELLINGHERI et V. SAVICA :  
***Healing Renal Diseases in Antiquity. Plants from Dioscorides' De materia medica, with illustrations from Greek and Arabic Manuscripts (A.D. 512-15<sup>th</sup> century).*** Editoriale Bios, Cosenza (Italie), 2000, 198 p.

***Comité secret***

Maurice TUBIANA et Marcel LEGRAIN au nom d'un groupe de travail

**Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ?** Approbation du rapport présenté le 22 janvier 2002

Jean-Noël FIESSINGER

**Rapport sur les candidatures**

- à une place de correspondant Ile-de-France dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Philippe GURAN, élu membre titulaire ;
- à deux places de correspondants nationaux dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Henri SERRE, nommé correspondant honoraire, et de M. Jean GÉRAUD, décédé.

**ACTES**

**CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE**

M. Michel DELCROIX, Président de l'Association Périnatalité Prévention Recherche Information (APPRI), sollicite, par lettre du 30 janvier 2002, le parrainage de l'Académie pour les 4<sup>e</sup> rencontres nationales « la femme et le tabac » organisées à Nîmes les 2, 3 et 4 mai 2002.

*Le parrainage est accordé.*

M. Jean CAUCHOIX, membre titulaire dans la 2<sup>e</sup> section (Chirurgie et spécialités chirurgicales), sollicite l'accession à l'éméritat.

M. Maurice HODARA (Paris) retire sa candidature à une place de correspondant Ile-de-France dans la 1<sup>ère</sup> division (Médecine et spécialités médicales).

**DÉCLARATION DE VACANCE**

Le président déclare vacantes :

- une place de membre titulaire dans la 2<sup>e</sup> section (Chirurgie et spécialités chirurgicales) à la suite du décès du professeur Jacques SALAT-BAROUX ;
- une place de correspondant national dans la 2<sup>e</sup> division (Chirurgie et spécialités chirurgicales) à la suite de l'élection du professeur Bernard LAUNOIS, au titre de membre titulaire.

## PRÉSENTATION D'OUVRAGE

**Gabriel RICHET et Pierre DELAVEAU présentent : Alain TOUWAIDE, N. GASPARE de SANTO, G. BELLINGHIERI et V. SAVICA : *Healing Renal Diseases in Antiquity. Plants from Dioscorides' De materia medica, with illustrations from Greek and Arabic Manuscripts (A.D. 512-15<sup>th</sup> century)*. Editoriale Bios, Cosenza (Italie), 2000, 198 p.**

La référence à Dioscoride se fait habituellement à travers des traductions et les fameux *Commentaires* écrits par P.A. Matthioli, en 1605, mais rien ne vaut le retour aux sources originales. C'est donc le grand mérite des auteurs d'avoir réalisé une étude des manuscrits, écrits en grec ou en arabe et précieusement conservés dans des bibliothèques prestigieuses (Athènes, Cambridge, Graz, Milan, Paris, Rome, Vienne).

Dioscoride avait reçu une éducation en grec à Tarse, ville voisine de son lieu de naissance, la ville d'Anazarbe, dans le sud-est de l'Asie mineure. Il devint médecin militaire des légions romaines, sous les empereurs Claude et ses successeurs jusqu'à Vespasien. Dès son enfance, il s'intéressa aux plantes, qui fournissaient le plus clair des ressources médicinales, et en acquit une sérieuse connaissance au cours de ses pérégrinations obligées dans l'Empire romain.

On s'accorde à diviser son œuvre en cinq ensembles de papyrus traitant des matières suivantes : Plantes aromatiques, huiles, arbres, baumes. Animaux, miel, lait, corps gras solides. Parties aériennes des plantes et racines. Vins, boissons et Corps minéraux.

Dans le présent ouvrage, richement illustré, les auteurs ne se sont intéressés qu'aux plantes ayant des incidences sur la fonction d'élimination urinaire. On relève 198 plantes et produits dérivés, parmi lesquels les diurétiques occupent une large place. Précisons aussitôt qu'à l'époque de Dioscoride, la notion d'effet diurétique ne répondait pas à la définition actuelle, ce qui explique le grand nombre de plantes et produits signalés. Néanmoins la réputation de plusieurs d'entre elles a traversé les siècles et a pu être expérimentalement évaluée (asperge, bruyère, oignon, persil, scille, *Ruscus aculeatus*, etc.). D'autres indications étaient reconnues telles que la lithiase urinaire, l'hydropisie, la strangurie.

Un grand intérêt provient de l'illustration des 168 monographies : des dessins en couleur, fort bien rendus dans l'ouvrage, dont la plupart représentent assez exactement les détails morphologiques et l'allure générale de la plante.

## Séance du 12 février 2002

Présidence de M. Maurice TUBIANA, *président*

---

### ORDRE DU JOUR

#### *Communications*

Patrick HERVÉ (Établissement français du sang – Paris)

**La médecine transfusionnelle des années 2000, à propos d'une réforme.**

Fabien KOSKAS (*Lauréat de l'Académie nationale de médecine* – CHU Pitié-Salpêtrière – Paris), Philippe CLUZEL, Édouard KIEFFER, Christophe CAMIADE, Jean-Dominique SINGLAND, Michèle BERTRAND, Amélie LIOU, Marie-Hélène FIÉVET

**Endoprothèses artisanales sur mesure pour le traitement endovasculaire des anévrismes aorto-iliaques : aspects actuels et perspectives.**

#### *Élections*

- **d'un correspondant Ile-de-France**, dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Philippe GURAN, élu membre titulaire.
- **de deux correspondant nationaux**, dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Henri SERRE, nommé correspondant honoraire, et de M. Jean GÉRAUD, décédé.

#### *Éméritat*

De M. Jean CAUCHOIX, membre titulaire dans la 2<sup>ème</sup> section.

#### *Présentation d'ouvrages*

Denys PELLERIN

**Marcel Guivarc'h.** — *Antoine Joseph Jobert de Lamballe 1799-1867 ou L'essor de la chirurgie moderne.* Association des amis du musée d'histoire de la médecine. Paris : La Compagnie d'Hauteville. Coll. « Contributions », 2001, 189 p.



Maurice TUBIANA

***La santé en France au vingt et unième siècle : quelles perspectives.*** Actes du colloque Fondation Singer-Polignac sous la présidence du professeur Maurice Tubiana. Nucléon éd.

## ACTES

### CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de l'Éducation nationale, direction de l'enseignement supérieur, adresse, par lettre du 30 janvier 2002, ampliation certifiée conforme du décret du 9 janvier 2002 autorisant l'Académie à accepter la donation qui lui a été consentie par M<sup>me</sup> Christine Denise Eva Sournia épouse Fay.

Le ministre de l'Emploi et de la Solidarité, sous-direction de la gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 6 février 2002, sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage « Renaissance » situé sur la commune de Castéra-Verduzan (Gers).

*Commission XI ( Climatisme – Thermalisme – Eaux minérales )*

M. Christian PONCELET, Président du Sénat, remercie, par lettre du 1<sup>er</sup> février 2002 sous la signature de M<sup>me</sup> Françoise SOULIMAN, conseiller technique, de l'envoi du communiqué concernant le projet de loi relatif à la bioéthique, adopté le 8 janvier 2002.

### CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M<sup>me</sup> Martine AUBRY, maire de Lille et présidente du Conseil d'administration de l'Institut Pasteur de Lille, informe de la vacance prochaine du poste de directeur général de l'Institut Pasteur et, afin de susciter des candidatures de très haut niveau, adresse une note de présentation de cet emploi.

Le Pr Gabriel BLANCHER, président du Comité national de l'Enfance, informe, par lettre du 6 février 2002, de la modification de la date de la cérémonie du Centenaire du Comité national de l'Enfance pour laquelle l'Académie a accordé son parrainage. Cette cérémonie, initialement prévue le 22 mars 2002, est reportée au lundi 4 novembre 2002.

Le Pr Iba MAR DIOP, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences et Techniques du Sénégal, remercie le président Gabriel Blancher de ses vœux de réussite formulés à l'occasion de la rentrée solennelle de l'Académie du Sénégal, et propose l'adoption d'un Protocole de coopération entre les deux Institutions.

M. Jean DUBOUSSET remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 2<sup>ème</sup> section (Chirurgie et spécialités chirurgicales).

M. Etienne-Emile BAULIEU remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> section (Sciences biologiques).

M. Jacques HUREAU (Le Vésinet) retire sa candidature à une place de correspondant Ile-de-France dans la 4<sup>e</sup> division et la pose à une place de membre titulaire dans la 4<sup>ème</sup> section (Sciences biologiques).

## ÉLECTIONS

### L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un correspondant Ile-de-France**, dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Philippe GURAN, élu membre titulaire.

M. Daniel COUTURIER est élu.

— **de deux correspondants nationaux**, dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Henri SERRE, nommé correspondant honoraire, et de M. Jean GÉRAUD, décédé.

M<sup>me</sup> Denise-Anne MONERET-VAUTRIN, de Nancy, est élue.

— Faute de *quorum* à l'issue du 3<sup>ème</sup> tour, l'élection prévue pour le remplacement de M. Jean-GÉRAUD, décédé, est reportée au 26 février 2002.

## ÉMÉRITAT

M. Jean CAUCHOIX, membre titulaire dans la 2<sup>ème</sup> section, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

## PRÉSENTATION D'OUVRAGES

**Denys PELLERIN présente : Marcel Guivarc'h. *Antoine Joseph Jobert de Lamballe 1799-1867 ou L'essor de la chirurgie moderne*.** Association des amis du musée d'histoire de la médecine. Paris : La Compagnie d'Hauteville. Coll. « Contributions », 2001, 189 p.

L'intérêt du récit dépasse la seule biographie d'un grand chirurgien « qui a conquis en quarante ans la gloire médicale, la fortune, la célébrité, pour tomber dans un rapide oubli malgré une œuvre chirurgicale considérable ».

Avec Jobert nous sommes au cœur de ce XIX<sup>e</sup> siècle où la France en pleine transformation connut trois républiques, trois royautes et deux empires, où elle a plus changé au plan économique et social que pendant les trois siècles précédents.

Nous découvrons aussi la médecine à Paris, une médecine nouvelle qui après 1793 a fait table rase du passé. Basée sur la méthode anatomo-clinique, elle est alors considérée comme la première au monde.

A la Faculté, c'est la prééminence de l'anatomie. La dissection est à la base de son enseignement dispensé dans les remarquables locaux construits dans ce qui avait été les jardins du couvent des Cordeliers.

Les meilleurs élèves y sont sélectionnés par concours. A l'hôpital triomphe l'enseignement clinique au lit du malade et la confrontation des signes observés aux lésions trouvées à l'autopsie.

Depuis 1802 la Direction générale des Hôpitaux et Hospices en recrute les chefs de service par des concours hospitaliers. Mais aussi les externes et les internes, tous volontaires, avides d'une formation pratique de qualité indispensable à qui veut faire carrière de médecin ou de chirurgien.

C'est en ces temps et en ces lieux que s'est déroulée l'existence d'Antoine Joseph Jobert, effectivement assez singulière. Elle ne nous laisse pas indifférents.

Par une recherche méticuleuse des faits et des situations, par les précisions qui en accompagnent les récits, Marcel Guivarc'h nous fait les témoins de l'enfance d'un jeune garçon breton issu d'un milieu très pauvre et illettré de la région de Lamballe. Son intelligence et son ardeur au travail lui vaudront trois rencontres généreuses et décisives : la demoiselle Le Soudrier qui lui apprend à lire et écrire. Il a sept ans. L'ancien doyen de la collégiale de Lamballe, éclairé, aux idées avancées, prêtre jureur, curé assermenté. Il a renoncé à la cure pour échapper à la terreur. Maintenant âgé, il s'occupe de l'instruction des enfants pauvres.

Antoine lui sert la messe le matin. En retour, il lui apprend le grec et le latin. Bientôt même, il le prend chez lui, financera ses études et avant de mourir le confiera à un jeune médecin de Lamballe, le docteur Bedel, lui demandant de l'aider dans ses études et de gérer pour lui l'argent qu'il lui destine.

Le jeune Jobert « monte à Paris » en 1819. Nous accompagnons l'étudiant en médecine esseulé découvrant Paris (comme ce fut le cas pour beaucoup d'entre nous) et sa Faculté de médecine maintenant installée dans ces locaux magnifiques construits pour être la prestigieuse école royale de chirurgie dont il aurait aimé être l'élève. Il lui faut trouver un stage hospitalier. Bedel lui a remis une recommandation pour la mère supérieure des Sœurs Augustines de l'hôpital Saint-Louis, sorte d'annexe de l'Hôtel-Dieu, presque hors la ville. Sorte de « rroupieux » bénévole il y panse les plaies dans le service de chirurgie et s'y fait remarquer par son chef de service Richerand.

Guivarc'h nous fait vivre aux côtés de Jobert les premiers temps de « l'internat des hôpitaux », devenu en fait rapidement l'école incontournable pour qui veut devenir chirurgien. Jobert est nommé au concours de 1821, ouvert pour onze places d'interne !

Avec lui, à Saint Louis, dans le service de Richerand dont l'assistant très estimé est Jules Cloquet, nous percevons les échos de la rivalité quotidienne qui oppose alors Dupuytren à la plupart de ses collègues, chirurgiens des hôpitaux de Paris, « à ceux qui sont plus habiles que lui ». Richerand est de ceux-ci.

Très vite l'interne Jobert se révèle bon opérateur mais aussi esprit curieux et inventif. L'après-midi, sur le cadavre et sur l'animal, il travaille sur un sujet nouveau et difficile, les sutures intestinales.

La réforme de la faculté, déjà ! de 1823 aura été sa chance. Elle avait créé pour l'enseignement un corps de trente-six professeurs agrégés de médecine, de chirurgie accouchements et de sciences dites accessoires groupant l'hygiène, la chimie et l'anatomie. Pour cette discipline sont instituées les étapes préalables indispensables de l'adjuvat et du prosectorat.

Nous sommes présents au concours du prosectorat d'anatomie de 1828, et au concours d'agrégation d'anatomie où Jobert est nommé le 21 mai 1830.

Il était temps puisque dès octobre, le nouveau gouvernement abolira l'agrégation. Elle reviendra dix ans plus tard et en la même forme, avec la leçon de trois quarts d'heure, l'épreuve de médecine opératoire et la grande leçon après les 24 heures de préparation.

Dès 1829 Jobert avait été nommé au concours, chirurgien du Bureau central des Hôpitaux, titre socialement et matériellement plus prestigieux que celui de professeur.

Après deux années au bureau central, consacrées à l'examen et au tri des pauvres qui s'y présentent, sur le parvis de l'Hôtel-Dieu entrecoupées d'intérim et de gardes volantes, Jobert revient à Saint-Louis comme assistant de Richerand. Ce sera sa période la plus féconde. Il y acquiert une grande notoriété par la pratique des sutures intestinales dont il est le novateur, prônant l'intervention là où l'on s'abstenait, les sutures des tranches là où l'on dérivait. Véritable précurseur de la chirurgie plastique, il imagine aussi alors l'autoplastie par lambeau de glissement qu'il applique à la cure des fistules vésico-vaginales alors si fréquentes après accouchement difficile et réputées incurables. Elles lui vaudront succès, fortune et gloire jusqu'en Amérique bien que son nom y fut rapidement oublié au profit de celui de Bozeman qui s'était approprié la paternité du procédé.

Ainsi, Marcel Guivarc'h nous offre en ces pages l'histoire, rarement évoquée, de la chirurgie à Paris dans la première moitié de ce siècle de transition. Dégagé de l'obscurantisme de la médecine de l'ancien régime mais encore en attente de la rigueur scientifique d'un Claude Bernard ou de la géniale intuition d'un Louis Pasteur, Antoine Joseph Jobert est l'un des nôtres qui connût le choléra dont il réchappa lui-même, la pourriture d'hôpital, qui fit des ravages parmi les blessés des « trois glorieuses » et parmi les émeutiers de 1832, 1834, 1839, 1848... mais aussi accueillit les idées de Lister et osa imposer à son équipe le lavage des mains ! C'est aussi par lui, à Saint-Louis, que fut introduite en France, le 15 décembre 1846, l'anesthésie générale à l'éther.

En 1840, Jobert est brillamment élu en notre compagnie (elle siège alors rue des Saints Pères), section de pathologie chirurgicale, par quatre-vingt-trois voix contre dix-huit à Laugier et douze à Malgaigne. C'est à notre tribune que Jobert réserve la publication de ses travaux les plus remarquables. Il participe activement à plusieurs commissions de l'Académie, en dépit de ses multiples activités en rapport avec sa grande renommée. Elle repose sur une riche clientèle privée accrue dès 1831 par son titre de chirurgien consultant du roi Louis Philippe et de Madame Adélaïde, sa nomination comme chef de service à l'Hôtel-Dieu en 1849 aux débuts de la II<sup>ème</sup> République, ses charges d'enseignement de professeur de clinique chirurgicale, titre acquis en 1954. C'est à ce moment qu'il ajoute définitivement à son nom la mention « de Lamballe » précision qu'il ajoutait occasionnellement à son nom depuis sa thèse de doctorat pour prévenir toute confusion avec un confrère homonyme.

Les nouvelles fonctions de chirurgien ordinaire de l'Empereur qui lui sont confiées en 1853 lorsque Napoléon III constitue sa maison médicale, expliquent que sa « période Hôtel-Dieu » ait été moins féconde que ne l'avaient été les années passées à Saint-Louis. Elles ne l'écarteront pas, cependant, de notre Compagnie. Peut-être même cette notoriété ainsi reconnue a-t-elle contribué à favoriser son élection à sa présidence, en 1855. Dans son allocution lors de sa prise de fonction, le nouveau président ne manqua pas de souligner que « Sa Majesté l'Empereur accorde à la Compagnie toutes ses sympathies pour ses utiles et importants travaux (...), sait apprécier tout le bien que fait l'Académie comme elle sait reconnaître les services qui se rattachent à la cause de l'humanité, objet de ses préoccupations constantes ».

L'année suivante Jobert est élu à l'Académie des Sciences.

Je n'irai pas plus loin dans ma présentation de ce livre pour vous laisser le plaisir d'y découvrir d'autres facettes attrayantes ou parfois moins brillantes de la personnalité plus intime de Jobert, mais aussi sa fin tragique et lamentable en 1867, dans la folie d'une paralysie générale conséquence d'une syphilis contractée par une piqûre au doigt lors d'une intervention, en janvier 1859.

Le docteur Blanche, son ancien externe, l'avait accueilli en sa célèbre maison de santé de Passy après l'incident spectaculaire et pitoyable qui avait révélé son mal incurable deux ans plus tôt.

Je voudrais m'excuser de cette présentation un peu longue. Je ne me suis permis de déroger à nos habitudes que pour trouver ici l'occasion d'évoquer l'un de nos anciens présidents, dont aucun éloge n'a jamais été présenté à une tribune académique. C'est sur sa tombe qu'au nom de notre compagnie, Legouest lui rendit hommage. Le discours que devait, dans la même circonstance, prononcer Jules Cloquet au nom de l'Académie des Sciences, n'a pas été prononcé « pour une circonstance indépendante de la volonté de M. Cloquet » (lit-on dans le *Bulletin de l'Institut Impérial de France*).

Alors remercions Marcel Guivarc'h de nous en avoir fourni l'occasion. Lui aussi est un enfant de Lamballe « monté à Paris », mais un siècle et demi plus tard pour y faire une carrière brillante et très estimée.

Son récit est d'un style alerte et concis. Il justifie son authenticité par de nombreuses références bibliographiques et notes explicatives.

Cet ouvrage, publié par l'Association des amis du musée d'histoire de la médecine que préside notre confrère Georges Crémer, est le premier d'une nouvelle collection « Contributions », que dirige Marie Véronique Clin.

Il bénéficie d'une riche illustration mise en page par la Compagnie d'Hauteville à laquelle les publications du musée d'histoire de la médecine devaient déjà la qualité et le succès des deux beaux ouvrages *Le corps blessé* et *Le corps exploré*, qui ont trouvé place en notre bibliothèque. Le premier a été présenté à cette tribune par Claude Laroche.

On peut formuler le vœu que cette nouvelle collection s'enrichisse rapidement d'autres évocations aussi précieuses de nos confrères d'hier et de leur temps disparu.

**Maurice TUBIANA présente : *La santé en France au vingt et unième siècle : quelles perspectives.*** Actes du colloque Fondation Singer-Polignac sous la présidence du professeur Maurice Tubiana. Nucléon éd.

Ce colloque s'est tenu le 21 juin 2001 à la Fondation Singer-Polignac sur les problèmes que posera l'évolution des pratiques médicales au début du xxi<sup>e</sup> siècle.

Deux thèmes ont été abordés :

— l'hôpital : il a été pendant deux siècles au cœur de la médecine à la fois pour l'enseignement, la recherche et les soins. Il a connu son apogée, en France, vers 1960 avec la création des CHU qui consacraient l'unité de lieu de la médecine moderne.

Il connaît, actuellement, une crise profonde pour des raisons à la fois conjoncturelles (manque de crédits, infrastructures techniques ayant de la difficulté à suivre le rythme extrêmement rapide du progrès des méthodes d'exploration et de traitement) et plus profondes : les Français plus riches et ayant des habitations plus confortables, préfèrent ne pas être hospitalisés, n'aiment pas être des outils pour l'enseignement et redoutent d'être des sujets d'expérience pour la mise au point de nouveaux traitements. Ils veulent pouvoir recevoir librement des visites et ne pas avoir la sensation d'être enfermés. D'autre part l'organisation interne de l'hôpital pose de nombreux problèmes à cause du nombre sans cesse grandissant des spécialités et sous-spécialités et du besoin, autour de chaque malade, d'équipes multidisciplinaires comportant un nombre croissant de spécialistes. Les relations entre hôpitaux généraux, hospices, CHU restent difficiles et mal codifiées ;

— l'hôpital reste nécessaire mais il doit évoluer, s'adapter et tirer partie des possibilités qu'offre la télématique (téléconsultation, télésurveillance, ...). Une des solutions envisagées a été la création de réseaux unissant médecins généralistes, spécialistes ; hospitalisation aiguë, hospitalisation chronique, hôpitaux généraux, ... Elle est séduisante mais soulève de nombreux problèmes pratiques

(fonctionnement, contrôle de qualité, cahier des charges, évaluation périodique) qu'il faudra résoudre. Une chose est sûre, il faut expérimenter de nouvelles approches : l'hôpital de demain sera certainement très différent de celui du xx<sup>e</sup> siècle.

La seconde partie du colloque a été consacrée à la prévention qui devrait jouer, en médecine, un rôle croissant au cours du xxi<sup>e</sup> siècle. Après des exposés consacrés aux maladies cardiovasculaires, aux addictions, à l'alimentation, une discussion générale a examiné les problèmes généraux posés par la prévention ; la formation des médecins, la mauvaise acceptation dans les pays latins des règles de prévention (ressenties comme s'opposant au plaisir), le contraste entre des efforts importants déployés pour lutter contre des risques minimes et l'absence de mobilisation de la société pour combattre des dangers réels et parfois très grands, la tentation d'une instrumentalisation et d'une médicalisation de la prévention à la place d'un effort individuel et l'insuffisance des relations entre science médicale et sciences humaines.

L'accord s'est fait sur la nécessité de développer la communication et surtout l'éducation, qui apparaît comme le fondement indispensable de toute politique sérieuse de prévention.

## **Séance thématique du 19 février 2002**

### **« Drogues illicites d'aujourd'hui et santé »**

*Présidence de M. Maurice TUBIANA, président*

*Modérateur : M. Roger NORDMANN*

---

#### **ORDRE DU JOUR**

##### ***Présentation***

Roger NORDMANN et Pierre JUILLET (Académie nationale de médecine)

##### ***Communications***

Jean-Michel COSTES (Observatoire français des drogues et des toxicomanies)

**Données épidémiologiques récentes sur les drogues illicites en France : prévalence et conséquences sanitaires des consommations, disponibilité et qualité des produits.**

Jean-Pol TASSIN (INSERM U114 – Neuropharmacologie – Collège de France)

**La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues.**

Michel HAMON (INSERM U288 — CHU Pitié-Salpêtrière – Paris)

**Mécanismes neurobiologiques de la dépendance : implication de la sérotonine.**

Jean COSTENTIN (Correspondant de l'Académie nationale de médecine – CHU de Rouen)

**Données neurobiologiques récentes sur le cannabis.**

Paul LECHAT (Ancien président de l'Académie nationale de médecine)

**Le cannabis a-t-il un intérêt thérapeutique ?**

Isabelle FERRAND (CHU Cochin – Paris)

**Drogues actuelles – Nouveaux problèmes cliniques.**

Patrick MURA (Service de Toxicologie – CHU de Poitiers)

**Accidentologie et drogues illicites.**

##### ***Communiqué***

Roger NORDMANN (*au nom de la Commission V – Troubles mentaux – Toxicomanies*).

**Drogues illicites d'aujourd'hui et santé.**



## Séance du 26 février 2002

*Présidence* de M. Maurice TUBIANA, *président*

---

### ORDRE du JOUR

#### *Communications*

Danièle ÉVAIN-BRION (INSERM U 427 – Faculté de Pharmacie – Paris),  
Thierry FOURNIER, Patrice THEROND, Anne TARRADE, Laetitia PAVAN  
**Pathogénie de la pré-éclampsie : rôle du PPR $\gamma$  dans l'invasion trophoblastique.**

Daniel COUTURIER (Groupe hospitalier Cochin, Saint-Vincent-de-Paul, La Roche Guyon – Paris)

**Notions récentes sur la cancérogenèse intestinale, leurs implications dans le dépistage du risque génétique et l'action préventive des anti-inflammatoires non stéroïdiens.**

#### *Élection*

**d'un correspondant national**, dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Jean GÉRAUD, décédé.

#### *Rapport*

André-Laurent PARODI et Charles PILET au nom d'un groupe de travail  
**Animaux dans la ville et santé publique.**

#### *Présentation d'ouvrage*

Pierre LEFEBVRE

**Jean Flahaut. – Charles-Louis Cadet de Gassicourt (1769-1821) – Bâtard royal – Pharmacien de l'Empereur.** Paris : Ed. historiques Teissèdre 2001.

#### *Comité secret*

Iradj GANDJBAKHCH

**Rapport sur les candidatures**

- à une place de membre titulaire dans la 2<sup>ème</sup> section, en remplacement de M. Guy OFFRET, décédé,

- à une place de correspondant national dans la 2<sup>ème</sup> division, en remplacement de M. René BOURGEON, décédé,
- à une place de correspondant Ile-de-France dans la 2<sup>ème</sup> division, en remplacement de M. Christian CHATELAIN, élu membre titulaire.

## ACTES

### CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de l'Éducation nationale, adresse ampliation du décret, en date du 5 février 2002, approuvant l'élection de M. Christian NEZELOF à une place de membre titulaire dans la 4<sup>ème</sup> section (Sciences biologiques).

Le ministre délégué à la Santé invite le président, par lettre du 3 février 2002, à la journée de réflexion sur la démographie médicale organisée le 4 mars 2002. Cette journée devrait permettre la mise en place de l'observatoire de la démographie des professionnels de santé et de l'évolution de leurs métiers. Un projet d'arrêté, portant création de cet observatoire, est joint pour consultation et observations avant le 22 février.

*Le Conseil d'administration propose M. Louis HOLLENDER, qui accepte.*

Le ministre de l'Emploi et de la Solidarité, bureau des eaux et aliments, sollicite, par lettre du 15 février 2002, un avis sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence, l'eau du captage Christus, situé sur la commune de Saint-Paul-lès-Dax (Landes).

*Commission XI (Climatisme – Thermalisme – Eaux minérales)*

### CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Les Secrétaires perpétuels de l'Académie des Sciences invitent l'Académie à désigner, par lettre du 13 février 2002, un représentant au groupe dit « de lecture critique », chargé d'examiner avant sa remise au ministre de l'Éducation nationale, le rapport biennal demandé sur l'état de la science et de la technologie en France. Ce groupe aura pour mission de commenter et discuter, vendredi 29 mars 2002, le rapport « Les organismes vivants modifiés : de la recherche aux applications ».

*Le Conseil d'administration propose M. Pierre AMBROISE-THOMAS, qui accepte.*

M. Philippe SANSONETTI remercie pour son élection à une place de correspondant Ile-de-France dans la 4<sup>ème</sup> division.

M<sup>me</sup> Denise-Anne MONERET-VAUTRIN remercie pour son élection à une place de correspondant national dans la 1<sup>ère</sup> division.

## DÉCLARATION DE VACANCE

Le président déclare vacante une place de correspondant étranger dans la 2<sup>ème</sup> division (Chirurgie et spécialités chirurgicales) à la suite du décès du professeur Charles HAHN.

## ÉLECTION

**L'ordre du jour appelle l'élection d'un correspondant national dans la 1<sup>ère</sup> division, en remplacement de M. Jean GÉRAUD, décédé.**

M. Daniel BONToux (Poitiers) est élu.

## PRÉSENTATION D'OUVRAGE

**Pierre LEFEBVRE présente : Jean Flahaut.** – *Charles-Louis Cadet de Gassicourt (1769-1821) – Bâtard royal – Pharmacien de l'Empereur*. Paris : Ed. historiques Teissèdre, 2001, 490 p.

Il est peu banal de descendre en ligne directe – fût-ce par la main gauche – du Roi Soleil, même par le relais de Louis XV, le Bien Aimé. Il ne l'est pas davantage, en un temps où les têtes ne tenaient guère sur les épaules, d'avoir sauvé la sienne après une condamnation à mort. Pas plus encore que d'avoir procédé à l'embaumement d'un Maréchal d'Empire dans les ruines fumantes d'un champ de bataille. C'était à Essling, le 6 juin 1809. Cependant que l'illustre Larrey s'activait à l'éviscération, son ami Cadet de Gassicourt, pharmacien de la Maison de l'Empereur, préparait le bain de sublimé corrosif. Après suffisante macération, il plaça le corps du héros, déjà amputé de son vivant de ses deux jambes par Larrey, dans un tonneau empli de rhum. Quand la Maréchale Lannes, duchesse de Montebello, reçut le macabre colis, elle s'évanouit d'épouvante. Est-il enfin, pour un pharmacien de l'Empereur, plus exceptionnelle mission que d'avoir — en secret et à sa demande — préparé pour lui un poison infailible pour le cas où il en sentirait le besoin ? Le lendemain de Waterloo, l'Empereur absorba la potion. Son pharmacien était là. Il provoqua les vomissements. L'Empereur était sauvé.

Charles-Louis Cadet de Gassicourt traversa à grandes guides l'une des périodes les plus extraordinaires de notre histoire. A l'image de beaucoup de ses contemporains cultivés, il s'engoua pour l'idéologie révolutionnaire, embrassa la canne de l'Empire, dont il vécut la gloire et la chute. Venu des Lumières il était généreux, poète, libertin, troussant d'aimables vers comme de jolies filles. Libre penseur, il appartenait à l'une

des sept cents loges maçonniques de France. Après avoir été avocat au Parlement du roi, il suivit la trace de son père « légal », Louis-Claude Cadet de Gassicourt, chimiste distingué, ami de Lavoisier, membre de l'Académie royale des Sciences. Il contribua à la Loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803), qui définissait les droits et les devoirs des pharmaciens. Il participa à la création du *Bulletin de la Pharmacie* qui deviendra le *Journal de la Pharmacie*, présida la Société de Pharmacie, ancêtre de notre Académie nationale de Pharmacie où il retrouva Parmentier, Vauquelin, Sérullas. Hygiéniste convaincu, il se dévoua à la Société de Salubrité de Paris, et fit paraître de nombreux ouvrages de prophylaxie.

Une telle vie, une telle œuvre, méritaient de retenir l'attention de l'historien. Au-delà d'une étonnante biographie, notre très éminent confrère, le doyen Jean Flahaut, nous invite à une étude de mœurs dans une fresque de grande histoire de France. Rare est son érudition, bien plaisant son talent, grand notre plaisir.

# BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

## RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, l'Académie prend en charge huit pages du Bulletin soit 26 500 caractères. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 400 francs la page.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à 4 tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail ou par voie postale, accompagnée d'une disquette. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

**Secrétariat de l'Académie nationale de médecine**

**16, rue Bonaparte**

**75272 Paris Cedex 06**

*Tél : 01.42.34.57.73 — Fax : 01.40.46.87.55*

*Email : yvette.lahouati@academie-medecine.fr*

Bulletin de l'Académie  
nationale de médecine

TARIFS D'ABONNEMENT 2002	
(9 numéros par an)	
France :	850 F (129,58 Euros)
Autres pays :	900 F ( 137,20 Euros)
Membres ANM :	700 F (106,71 Euros)
Institutionnels France	1250 F ( 190,56 Euros)
Autres pays :	1325 F ( 201,99 Euros)
Les abonnements partent du premier numéro de l'année	
The subscription begin with the first issue of calendar year	

Mme, Mlle, M. (rayer les mentions inutiles)

Nom

Prénom

Adresse

code Postal

Ville

Pays

A retourner ou à faxer à  
ÉDITIONS SCIENTIFIQUES ET MÉDICALES ELSEVIER  
23, rue Linois, 75724 Paris Cedex 15 - France  
Service abonnements/Subscription department  
Tél : (33) 1 71 72 46 46 - Fax : (33) 1 71 72 46 64  
E-mail : abt2@elsevier.fr

Veuillez trouver ci-joint mon chèque d'un montant de..... à l'ordre des Editions Elsevier

Veuillez débiter ma carte de crédit ( CB, MasterCard, EuroCard ou Visa) pour un montant de.....

N°

Expire fin

Signature :

☐ Je souhaite recevoir une facture acquittée

Numéros séparés de l'année et volumes antérieurs : 120 F ou 18,29 Euros  
Back issue and volume

Conformément à l'article 27 de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant.  
Sauf opposition de votre part, ces informations pourront être utilisées par des tiers.

---

---

*Printed in France*

*Le Directeur de la publication* M. Louis AUQUIER.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

---

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinée 1<sup>er</sup> de l'article 40).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

© 2002, Académie de Médecine, Paris

---

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart  
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville  
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2<sup>e</sup> trimestre 2002 — N° 0190.  
commission paritaire n° 787 AD

