

Peut-on peindre un tableau avec du noir, un seul ton de bleu et une raie plus claire, mince comme un doigt ?

Peut-on arriver à créer autre chose qu'un exercice purement formel ?

Peut-on enfanter une œuvre qui nous apprenne quelque chose sur nous-même ?

Si la réponse est positive, c'est qu'il faut être Joaquin Ferrer.

Il faut être né à Manzanillo (Cuba) en 1929. Il faut avoir appris à piloter des machines volantes et s'être passionné pour elles dans sa jeunesse. Il faut avoir travaillé et exposé dans toute l'Amérique latine. Il faut être venu à Paris en 1960, avoir connu Max Ernst et oublié le surréalisme.

Il faut, sauf le temps d'une parenthèse faite d'angoisses et d'incertitudes sur le sort de ses frères les humains, être résolument abstrait sans jamais que les œuvres réalisées ne tournent au procédé, ne tombent dans la facilité ou la répétition.

Il faut s'entourer de masques et d'objets primitifs, africains ou amérindiens, et aimer leur présence brutale et naïvement figurative.

Il faut avoir construit des œuvres solides, denses sans être lourdes, cernées d'un gros trait noir, pour ensuite s'élaner dans des toiles audacieuses, au dessin défiant l'équilibre, souvenirs d'acrobaties aériennes ?

Et le miracle est devant nous : la création s'épure, les lignes s'affinent, elles se pressent, se croisent, et se fuient dans un ballet parfaitement maîtrisé.

Ferrer a retenu la leçon des maîtres orientaux, la calligraphie des Chinois et l'art des estampes japonaises, avec l'audace d'Hokusai dont la vague immense nous soulève aujourd'hui encore.

Et les teintes sont si simples : le gris, le beige, un peu de rouge et surtout du bleu et du noir !

Comment peut-on - avec un bleu uni, saturé sans excès, un noir couleur d'encre noire et une petite ligne claire qui traverse le tableau de part en part comme une flèche de lumière, réaliser quelque chose qui nous émeut ?

Comment peut-on - avec une sorte de plante marine, une algue inconnue des botanistes, qui s'élève en volutes voluptueuses, se cassant en angles aigus - nous parler si profondément ?

Dans tout ce bleu, si calme - notre inconscient apaisé ? - cette algue est une flamme noire, un elfe coquin et ardent qui s'élève, se déploie, et danse pour nous sa danse de séduction. Voilà notre anima ! notre folle du logis, apprivoisée. Elle nous entraîne dans son dynamisme, mais ne quittera pas cette terre, limitée par une toute petite raie, qui traverse le tableau comme une flèche, verte à l'est, orange à l'ouest.

Joaquin Ferrer est un magicien.

Jacqueline Merlin

## Sommaire vol VI - N° 21 MARS 2004

### EDITORIAL

- Il faut réduire de 5,67 % la consommation de cacahuètes en Ile de France ..... 1061  
Jean-Marie GUFFENS

- Un appel des tabacologues ..... 1063  
Gilbert LAGRUE et al

### SIDA

- Stress oxydant et SIDA ..... 1064  
Luc MONTAGNIER

### HEPATITES

- Nouveautés dans le traitement de l'hépatite C ..... 1067  
Stanislas POL, Jeanne SERPAGGI et al

- Troubles affectifs et hépatite C ..... 1073  
Jean-Philippe LANG

### TABAC

- Les méfaits sanitaires du tabac et la lutte contre celui-ci ..... 1078  
Maurice TUBIANA

### ADDICTIONS ET TOXICOMANIES

- Impact des traitements de substitution par BHD chez les détenus pharmacodépendants aux opiacés ..... 1086  
Anne GALINIER et al

- La carbamazépine dans le traitement du sevrage aux benzodiazépines ..... 1089  
Marianne COEN, JL REVILLON

### LES BREVES ..... 1092

### ANNONCE ET PRESENTATION « UN DIMANCHE A LA CAMPAGNE »

- L'USAGE de DROGUES et les MALADIES VIRALES ASSOCIEES à l'HEURE de la CONFERENCE de CONSENSUS.  
La REPONSE du TERRAIN



## THS La Revue des Addictions

Publication trimestrielle au service  
de la Société Européenne  
Toxicomanies, Hépatites, Sida.

Rédacteur en chef,  
Directeur de la publication  
Jean-Marie GUFFENS  
Rédacteur en chef adjoint  
Philippe CHOSSEGROS  
Secrétariat de Rédaction,  
Conception graphique  
ATP Communication

THS La Revue est éditée par  
Les Editions du Mûrier  
Le Vieux Mûrier  
Route de Tahiti  
83990 Saint-Tropez

Sarl de presse au capital de 304,90€  
RC Saint-Tropez B 420 441 909  
Siret 420 441 909 00017  
Code APE : 221E  
ISSN : 1624-0898

Tirage : 4.500 exemplaires  
Dépot légal à parution  
Mars 2004

Volume VI - n° 21

■ THS La Revue a pour objectif de combler un vide au sein de la presse médicale francophone. Aucune revue généraliste ne s'adresse spécifiquement aux problèmes de la consommation des drogues licites et illicites ainsi qu'à l'évolution des pratiques médicales. Pour avoir accès aux informations nécessaires, des articles disséminés doivent être recherchés au sein de revues dont la majorité sont étrangères.

■ La revue a pour objectif de fournir à un public de médecins, soit généralistes, soit spécialistes pour des sujets situés en dehors du cadre de leur spécialité, les informations qui leur permettront de s'investir efficacement dans la prise en charge des différentes dépendances et de toutes leurs complications (drogues illicites, alcool, tabac, médicaments, hépatites virales, sida, cancers, etc.). Elle s'inscrit dans le cadre de la santé publique

■ Les articles sont des articles originaux et des synthèses rédigées par des spécialistes français ou internationaux dont la compétence est reconnue. La qualité des membres du comité scientifique et du comité éditorial garantit celle des articles retenus.

■ Dans la logique des colloques THS, les sujets traités ne se limitent pas au domaine du soin ; ils abordent aussi des débats de société et peuvent s'étendre au domaine philosophique et culturel et atteindre ainsi la dimension humaniste qu'ils imposent.

■ **Public concerné**  
Destinée au monde médical public et privé, aux

professionnels de santé et au monde institutionnel, plus généralement, aux membres d'associations ou à des particuliers intéressés, elle a une diffusion francophone (France, Belgique, Suisse, Canada, pays africains francophones). Emanation de la SETHS, membre de l'AFOR. SPE (association de formation des spécialistes) elle a vocation de formation continue et bénéficie d'un numéro d'organisme de formation : 93 83 02468 83 (numéro de déclaration d'activité).

■ **Administration et abonnements**  
Les Editions du Mûrier  
le Vieux Mûrier,  
Route de Tahiti,  
83990 Saint Tropez  
Tél : 04.94.97.09.56 - 06.09.21.11.15  
Fax : 04.94.97.75.80  
e-mail : seths2@wanadoo. fr  
Web : http ://www.seths.org

■ **Régie publicitaire**  
TESTA Communication  
33 rue Poncelet - 75017 PARIS  
Tél : 01.56.66.58.58  
Fax : 01.56.66.57.67  
e-mail : alain.trebucq@egora.fr

■ **Imprimerie** : Imprimerie Toscane  
17 rue Sorgentino - 06000 Nice  
Tel : 04.92.00.74.74 - Fax : 04.92.00.74.80  
e-mail : imptoscane@wanadoo.fr

■ **Routage** : AD'HOC  
20, av. du Train des Pignes - 06670 Colomars  
Tel : 04.92.08.42.00 - Fax : 04.92.08.42.01  
e-mail : adhoc.routage@fr.oleane.com

### BULLETIN d'ABONNEMENT/SUBSCRIPTION

Nom *Name* ..... Prénom *First name* .....

Adresse *Address* .....

Tel ..... Fax ..... e-mail .....

Je m'inscris à la SETHS : (cotisation année 2004), THS la revue 4 numéros 2004 **77 €**

Inscrit à la SETHS, je bénéficie d'un tarif abonnement préférentiel à THS La Revue année 2004 **40 €**

• supplément pour versement étranger **13 €**

à verser par chèque à la : SETHS, Le Vieux Mûrier, route de Tahiti, 83990 SAINT-TROPEZ

ou par virement à la : BANQUE NATIONALE DE PARIS, 59 rue Allard, F - 83990 SAINT - TROPEZ

Code Banque : 30004 - Code Guichet : 01003 - N° Compte : 00010013644 - Clé RIB : 12 - SWIFT : BNPAFRPPCAN

### Je souscris un abonnement d'un an à THS La Revue

• 4 numéros/4 numbers 2004 **61 €**

• Prix réduit pour les étudiants, les internes, les Chefs de clinique et les membres de AIDES, d'ASUD et d' ACT UP **39 €**

*members, students, residential medical students, Hospital Clinical (joindre justificatif)*

• Supplément pour abonnement à l'étranger **13 €**

à verser par chèque à :

THS LA REVUE ABONNEMENT, Editions du Mûrier, le Vieux Mûrier, Route de Tahiti - 83990 Saint-Tropez

ou par virement à la :

BANQUE NATIONALE DE PARIS, 59 rue Allard, F - 83990 SAINT - TROPEZ

Code Banque : 30004 - Code Guichet : 01003 - N° Compte : 00010019658 - Clé RIB : 12 - SWIFT : BNPAFRPPCAN

Siret 420 441 909 00017 - Code APE : 221E

## Il faut réduire 5,67% de la consommation de cacahuètes en Ile de France !



**Jean Marie GUFFENS**  
rédacteur en chef

**L**es 23 et 24 juin prochains, il se tiendra à Lyon, ville de consensus, une conférence du même nom : « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés. Place des traitements de substitution ». Une conférence de consensus doit se tenir quand il y a désaccord sur un sujet pour tirer des conclusions et désamorcer un éventuel conflit. Ici, rien de cela !

Consensus, il y aura, bien sûr, car qui peut nier le succès des traitements de substitution quand on jette un regard sur la ligne droite de décroissance de la consommation d'opiacés qui se croise avec l'augmentation de la prescription de méthadone et, dans une plus large mesure, de celle de la buprénorphine HD (BHD). Le combat contre l'héroïnomanie a été remporté haut la main et la méthode française est unanimement appréciée en Europe et plus loin encore : remboursement de la BHD en tache d'huile dans divers pays européens et même aux USA, dispensation préférentielle de la méthadone dans d'autres, réduction impétueuse de la consommation d'héroïne dont le prix chute régulièrement, cette consommation étant d'ailleurs remplacée par celle d'autres produits psychotropes... et c'est peut-être là le problème.

Problème parce qu'il n'y a pas de traitement de substitution à la cocaïne, au cannabis, à l'ecstasy, à l'alcool : les seules addictions en régression sont celles qui peuvent être traitées par la substitution, comme, outre les opiacés, le tabac, même si la substitution dans ce dernier cas ne s'adresse qu'à la nicotine. Problème parce que cannabis et cocaïne risquent peu d'induire une infection à VIH ou à VHC, maladies qui ont largement contribué à l'émergence des traitements spécifiques de l'héroïnomanie.

Consensus, il y aura, bien sûr, puisque la substitution a réduit les épidémies, puisque la substitution a réduit les frais médicaux, les frais sociaux, les frais policiers, les frais juridiques liés à la consommation d'héroïne.

Consensus, il y aura, bien sûr, puisque la réintégration sociale, dans le monde du travail, dans le monde de la famille, est de mise chez les toxicomanes à l'héroïne.

Alors, pourquoi une conférence de consensus qui vient bien après la bataille, gagnée grâce à la mise en place de CSST (1993) ou la mise en vente de la BHD (1996) ? Cette conférence aurait dû se tenir au moment du combat contre les toxicomanes, contre les soins à leur prodiguer, contre l'exclusion dont ils étaient l'objet. D'aucuns ont le sentiment que, aujourd'hui, on enfonce une porte ouverte ! Cette conférence, si elle s'était tenue il y a dix ans aurait eu son utilité à faire réfléchir, à faire progresser les solutions et à sauver des vies ; trop tôt, le monde n'était pas prêt, la toxicomanie n'était pas « porteuse », la toxicomanie faisait peur et faisait tourner le dos à ceux qui s'en préoccupaient. Le monde médical, le monde social et, surtout, le monde politique ne voyaient aucun intérêt, au contraire, à se réunir dans une conférence de consensus.

Trop tard : le consensus est réalisé, les preuves de la nécessité de prendre en charge les usagers de drogues sont patentes, l'efficacité des traitements de substitution n'est plus à démontrer, l'obligation d'un soutien psycho-social du toxicomane, même si c'est un parent pauvre, est impérative.

Mais, enfin, une grand-messe va se tenir à Lyon les 23 et 24 juin prochains. Beaucoup vont pouvoir se gargariser de leurs superbes réussites, certains vont pouvoir régler des comptes mais tous voudront que leur nom soit gravé dans la pierre de la Conférence de Consensus, et surtout la MILDT.

Le premier compte à régler sera, peut être, celui du conflit artifi-

ciel entre méthadone et BHD : son intérêt est loin d'être majeur puisque ces deux médicaments sont complémentaires et, si la BHD est largement plus utilisée que la méthadone, c'est que sa prescription et son utilisation semblent correspondre plus aux besoins des médecins et des patients. Le deuxième compte qui sera peut-être mis à plat est la suite logique du premier : existe-t'il une concurrence entre les centres méthadone et la médecine libérale ? Poser la question est y répondre !

Alors, de quoi parler ? La solution des problèmes fondamentaux liés au traitement des usagers de drogues est largement connue et la première journée de la conférence ne pourra être qu'une répétition de choses connues et publiées depuis très longtemps et à de très nombreuses reprises et par les mêmes orateurs.

C'est la deuxième journée qui devra attirer l'attention : on y entrera dans la pratique et sur les difficultés inhérentes aux traitements de substitution et, d'emblée, la question de savoir s'il est utile de tenir une telle réunion devra se poser.

En effet, des problèmes existent mais peuvent être réglés de manière moins académique. Quoi qu'il en soit, puisque nous y sommes, allons-y.

Certains CSST sont de plus en plus peuplés par des toxicomanes "fossiles" qui y ont élu domicile, le recrutement se raréfie et rares sont les nouveaux patients qui s'y présentent. D'autres sont trop peu ouverts et les patients, après une longue attente, y sont trop souvent mal accueillis pour qu'ils remplissent leur mission de prise en charge globale, en un lieu, du toxicomane : trop peu de réflexion, de la distribution, de l'abattage... pour rester dans les statistiques peut-être ? Trop peu de moyens, sans doute, une réduction de l'enthousiasme des intervenants... ?

La BHD pose d'autres problèmes : son injection qui, régulière-

ment, revient sur le tapis, sans aucune solution encore trouvée. Une vraie formation du corps médical et para-médical qui, malgré les efforts consentis et les propositions attrayantes reste d'un niveau de participation toujours aussi faible, serait nécessaire.

Il faudra répondre à ces questions et proposer des solutions de bon suivi et de bonne dispensation de la méthadone ou de la BHD mais il ne faudra pas se contenter de bavarder du traitement ; il faudra impérativement sortir des produits pour examiner plutôt les comportements devant ceux qui les prescrivent ou qui les utilisent, et ce point essentiel semble bien absent du programme proposé aux participants de la conférence. C'est une réflexion globale sur la société qu'il aurait fallu privilégier, d'autant que le problème des addictions est bien révélateur de l'état sanitaire, éthique et moral d'une société. Il aurait fallu repenser le problème de l'intégration des gens dans une société ressentie comme de plus en plus en plus hostile, bref, il faut élever le débat pour ne pas se concentrer sur des problèmes d'apothicaires.

Que va-t'il donc sortir de la Conférence de Consensus de Lyon ? Quelques recettes, on peut l'espérer mais ces recettes ne seront-elles pas du niveau de celles que nous observons de plus en plus : une maîtrise comptable, des quotas, des économies, des contrôles ?

S'il en est ainsi, le sujet deviendra aussi passionnant et les résultats aussi efficaces que si l'on veut réduire la consommation de cacahuètes de 5,67% en Ile de France !

PS : les fausses routes de cacahuètes ne sont pas rarissimes et peuvent provoquer l'asphyxie et la mort.

## La SETHS la revue En Ligne Connectez-vous à <http://www.seths.org>



## Un appel des tabacologues !

Le Groupe d'Etudes sur le Sevrage Tabagique (GEST), vient de tenir sa 12ème réunion annuelle les 8 et 9 janvier 2004. A ces journées ont participé plus de 200 tabacologues français, tous médecins de terrain impliqués dans l'aide à l'arrêt du tabac. Ils ont été unanimes pour souligner que la situation actuelle des Centres de Tabacologie était extrêmement préoccupante. Malgré l'apport important réalisé par le plan Kouchner, le fonctionnement de ces centres reste, depuis plusieurs années, très difficile. Les tabacologues (médecins, infirmières, sages-femmes) doivent faire face à des demandes qui sont toujours disproportionnées par rapport à leurs moyens réels. Ils doivent, soit refuser des fumeurs en difficulté, voire déjà victimes du tabac, soit raccourcir la durée de chaque consultation, ce qui est toujours néfaste en matière de dépendance.

Les problèmes posés sont devenus encore plus importants ces 2 derniers mois, la forte augmentation des prix du tabac ayant conduit de nombreux fumeurs à effectuer une tentative d'arrêt. Ces fumeurs n'ont pas toujours pu recourir à leur médecin traitant, car le nombre de médecins généralistes formés à cette approche reste encore insuffisant. La poursuite de la situation actuelle risque d'avoir les plus graves conséquences :

- les fumeurs les plus dépendants, les plus gros consommateurs, ayant donc un risque très important continueront à fumer, et seront dans les années qui viennent, les victimes des cancers, BPCO et accidents cardio-vasculaires.
- ces fumeurs en détresse risquent de se tourner vers des « méthodes » obsolètes et inefficaces, ou même d'être victimes de véritables arnaques (laser et autres...). L'échec malheureusement prévisible sera un facteur de démotivation.

Il y a donc extrême urgence à donner aux consultations et Centres de Tabacologie les moyens nécessaires en secrétariat, psychologues, infirmières et médecins, afin de pouvoir répondre dans des délais raisonnables à toutes les demandes, et d'autre part, participer à l'indispensable formation de médecins généralistes

C'est donc un appel urgent que lance aux pouvoirs publics, l'ensemble des tabacologues de terrain présents à cette réunion, afin que dans les plus brefs délais, les moyens indispensables soient dégagés, afin de mieux assurer les objectifs du plan Cancer, auquel sont très attachés tous les tabacologues.

Professeurs Gilbert LAGRUE, Pierre DELORMAS et Dominique CHOMARD

**schering plough**

## Stress oxydant et SIDA



**Luc MONTAGNIER**  
Président de la **Fondation Mondiale**  
**Recherche et Prévention SIDA,**  
1 rue Miollis, 75732 Paris Cedex 15

**L**e SIDA est une maladie longue et complexe. Il ne s'agit pas d'une infection aiguë conduisant soit au décès, soit à la récupération totale, comme le SRAS par exemple. Il est possible que l'exposition au VIH conduise à une infection transitoire, sans laisser de traces. Mais nous savons également que chez un certain nombre de personnes, le virus réussit à s'installer de façon quasi irréversible ; en tous cas, personne n'a encore réussi à éradiquer ce type d'infection.

Au début de la découverte du VIH, du fait que certaines souches virales induisaient un effet cytopathogène sur les lymphocytes T CD4+ in vitro, on pouvait imaginer que la disparition progressive de ces lymphocytes chez les patients – un critère essentiel de la maladie – était due à leur destruction consécutive à l'infection virale. En fait, de telles souches n'apparaissent qu'à un stade tardif de l'infection (elles utilisent en général le co-récepteur CXCR4). Durant la phase silencieuse qui suit la primo-infection, on isole – essentiellement des ganglions lymphatiques où le virus se reproduit – des souches non cytopathogènes. En outre, le nombre de cellules infectées étant faible par rapport au renouvellement constant des lymphocytes, la destruction des cellules infectées par une réaction cytotoxique ne peut expliquer à elle seule la chute progressive des lymphocytes T CD4+. Il faut donc faire appel à des mécanismes indirects.

En 1989-90, nous avons observé un phénomène inattendu : lorsque des lymphocytes de personnes infectées même à un stade récent étaient placés en culture dans un milieu privé de facteur de croissance (IL2), un grand pourcentage mourait en 3 jours, contrairement à des lymphocytes provenant de donneurs non infectés. L'analyse du phénomène par mes collaborateurs, M.L. Gougeon et R. Olivier en particulier, a montré que ces lymphocytes mouraient d'apoptose et que toutes les sous-populations étaient touchées : non seulement les T CD4+, mais aussi les T CD8, les B, les monocytes. Les T CD8 et les lymphocytes B n'étant pas infectables par le VIH, il s'agissait d'un phénomène qui n'était pas lié directement à l'infection virale. En fait, cette apoptose est reliée à la pathogenèse du SIDA. Dans les systèmes animaux (chimpanzés, mangabés) où l'infection par le lentivirus est bien tolérée sans immuno-suppression, les lymphocytes ne montrent pas de tendance à l'apoptose. Au contraire, chez le macaque infecté par le SIV qui évolue vers le SIDA, on observe une apoptose lymphocytaire comme chez l'homme.

### Quelle est l'origine de ce phénomène ?

Il semble lié à une activation immunitaire générale, elle-même associée à la présence de cytokines inflammatoires (Interféron gamma, IL6, TNFα). Et derrière tout cela un stress oxydant important ! Ce sont des observations déjà anciennes qui ont montré la survenue précoce après l'infection VIH d'un stress oxydant, notamment manifesté par la chute du glutathion réduit plasmatique et l'accroissement des lipides peroxydés. Le stress oxydant peut être dû soit à la diminution des molécules anti-oxydantes (moins bien fabriquées par des mitochondries défectueuses, ou résultant d'une moindre absorption d'anti-oxydants exogènes), soit à leur trop grande consommation par un excès de molécules oxydantes (anion superoxyde, oxygène singulet, hydrogène peroxyde, oxyde nitrique, etc ...).

Il semble bien que dans le cas du SIDA, ce soit l'excès de molécules réactives de l'oxygène qui crée le déséquilibre, sans que

soit exclu un dysfonctionnement mitochondrial (qui d'ailleurs, nous le verrons plus loin, peut être aggravé par le traitement antirétroviral).

### Quelle est l'origine de ces molécules réactives de l'oxygène ?

A mon avis, elle est triple.

- Toute infection, et celle par le VIH n'y échappe pas, engendre une réponse inflammatoire médiée par les leucocytes polynucléaires et les macrophages, qui entre autres, vont sécréter de l'eau oxygénée et de l'hypochlorite de sodium, tueurs de bactéries. C'est "l'oxydative burst" qui a donc un effet bénéfique s'il n'est pas exagéré.
- Mais en outre, certaines protéines du VIH vont accentuer le phénomène. La protéine Tat est en effet capable de diminuer l'expression de la superoxyde dismutase  $Mn^{++}$  dépendante, un des enzymes clés dans la lutte anti-oxydante. Cet effet peut être systémique, puisque Tat est excrété en petite quantité dans la circulation sanguine. En outre, Tat (et aussi Nef) peuvent activer directement le processus d'apoptose, ainsi que la gp120. Tat en particulier induit l'expression du « Fas ligand » sur les monocytes, alors que l'expression de Fas est augmentée chez les lymphocytes. La rencontre de ces deux molécules va déclencher une des voies signalisatrices de l'apoptose chez les lymphocytes. Un autre effet du stress oxydant est l'oxydation des protéines lymphocytaires, ce qui entraîne leur dégradation rapide par le système ubiquitine-protéasome. La diminution de l'interleukine 2 observée dans l'infection peut être liée à son oxydation intracellulaire.

Enfin, le stress oxydant peut en retour contribuer à l'activation lymphocytaire, en rendant fonctionnels les facteurs de transcription NFkB et AP1 par inactivation oxydative de leurs inhibiteurs. La LTR du virus possédant des sites d'interaction avec ces facteurs, l'expression du génome viral peut également s'ensuivre dans une sorte de feed-back positif.

### Le virus est-il seul à induire ce stress oxydant ?

Ce n'est pas certain. La diminution de la charge virale par la trithérapie certes, diminue la tendance à l'apoptose des lymphocytes et restaure en partie l'équilibre des cytokines, mais pas totalement. Ainsi, la production d'interféron alpha, système cellulaire antiviral par excellence, continue. Elle est même plus élevée chez certains patients traités par des anti-protéases, en association avec une lipodystrophie élevée. Il faut aussi mentionner que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse en inhibant la DNA polymérase III mitochondriale et perturbant ainsi le métabolisme des mitochondries peuvent entraîner un stress oxydant secondaire. Nous observons en fait chez les patients traités par la trithérapie des modifications importantes du

métabolisme des lipides, notamment une élévation notable des LDL oxydées.

Depuis une dizaine d'années, nous avons exploré la possibilité que certains co-facteurs microbiens puissent augmenter les pathologies induites par le VIH de différentes façons. L'une d'elles est l'association physique avec le virus. Nous avons observé in vitro qu'une fraction hautement infectieuse du virus avait une densité plus lourde que la majorité des virions : 1,21 au lieu de 1,16. Cette densité correspond à celle des mycoplasmes (*M. pirum*) contaminant la lignée cellulaire CEM productrice du virus. Des anticorps anti *M. pirum* en fait neutralisent l'infectivité de cette fraction, suggérant que le virus est « emballé » dans une enveloppe de mycoplasmes. Ceci peut lui conférer un tropisme différent, les mycoplasmes pouvant se fixer et pénétrer dans des cellules épithéliales. Peut-être est-ce l'origine du fameux réservoir résistant à la trithérapie ?

In vivo, nous détectons effectivement chez des patients dont la charge virale plasmatique a été rendue indétectable par la trithérapie, des fractions infectieuses ayant la densité des mycoplasmes ou, au contraire, très légères. L'analyse moléculaire indique que les espèces connues de mycoplasmes ne sont pas impliquées. Il pourrait en fait s'agir de formes L de bactéries, formes de plus en plus dominantes dans un monde médical et vétérinaire où on utilise massivement des antibiotiques. Un autre rôle de ces agents, dont l'expansion est probable sous la dépression immunitaire induite par le VIH, serait de contribuer au stress oxydant. Les mycoplasmes et certaines bactéries plus classiques génèrent des radicaux libres, en particulier le peroxyde d'hydrogène, du fait d'une catalase déficiente. En fait, les bactéries ont la même stratégie que le VIH : générer un stress oxydant pour diminuer le système immunitaire !

L'identification de ces agents dans le SIDA en vue de leur neutralisation me paraît donc une tâche essentielle de la recherche. Mais il y a une deuxième question à laquelle nous n'avons pas encore répondu.

### Si l'apoptose et le stress oxydant touchent toutes les catégories lymphocytaires, pourquoi seuls les T CD4 disparaissent ?

On peut invoquer plusieurs raisons, sans savoir quelle est la plus importante :

- La fixation de la gp120 circulante - relarguée par beaucoup de virions plus ou moins défectifs - et celle des virions défectifs eux-mêmes sur le récepteur CD4 peuvent induire - en conjonction avec Tat - une apoptose limitée aux cellules qui expriment ce récepteur.
- D'autre part, les lymphocytes CD4 sont plus sensibles au déficit en IL2.
- Enfin, le stress oxydant lui-même peut empêcher une expression fonctionnelle du CD4.

Que peut-on conclure de ce bilan complexe ? Qu'il y a une per-

spective d'approches thérapeutiques nouvelles, agissant au moins sur les symptômes : par exemple, une utilisation rationnelle d'anti-oxydants visant à compenser les modifications observées.

Nous allons en donner trois exemples.

1. Un ancien : avant l'âge de la trithérapie, l'utilisation de N-acetylcystéine, un précurseur du glutathion, avait entraîné une augmentation significative des lymphocytes T CD4 chez les patients et une chute de leur apoptose.
2. Un plus récent : on dispose maintenant, grâce au travail du Dr. Demopoulos, de glutathion actif absorbable par la voie orale. On peut induire en quelques mois une diminution de un log de la charge virale, chez des patients résistant à la trithérapie, par un traitement au glutathion.
3. Enfin, nous avons pu obtenir au CIRBA d'Abidjan, grâce à un

traitement au FPP (Fermented Papaya Preparation), une augmentation significative des lymphocytes CD4+ chez des patients où la trithérapie seule n'arrivait pas à faire décoller cette augmentation.

Il y a donc des perspectives intéressantes pour ce type de traitement, non pas pour remplacer la trithérapie, mais pour la compléter, soit chez les patients sous HAART, pour accroître la restauration immunitaire et diminuer ses effets secondaires, soit chez des patients récemment infectés, non éligibles pour HAART, pour ralentir le déclin immunitaire.

Dans les deux cas de figure, l'effet de restauration immunitaire obtenu par les anti-oxydants permettra une meilleure efficacité d'une immunisation spécifique (vaccination thérapeutique).

On s'achemine donc vers une triade de traitements permettant non seulement de maintenir en vie les patients, mais aussi les rendant capables de contrôler eux-mêmes leur infection par leur système immunitaire.

*Ce n'est pas seul l'esprit qui fait les opinions c'est l'humanisme...*

# THS la revue

**l'organe écrit de la SETHS**

**Expliquer, Témoigner,**

**Confronter, Comprendre**

**Bulletin d'abonnement**

**Bulletin d'inscription à SETHS**



## Nouveautés dans le traitement de l'hépatite C



**Stanislas POL et Jeanne SERPAGGI**  
Service d'Hépatologie et Inserm U-370,  
Hôpital Necker

**L**es infections par le virus de l'hépatite C (VHC) exposent principalement à un risque d'hépatite chronique pouvant justifier des traitements dont les progrès ont été considérables ces deux dernières décennies. Leur but est double ; d'abord obtenir un arrêt de la multiplication virale, voire une éradication virale définitive, pour éviter l'évolution de l'hépatite chronique vers la cirrhose, la survenue de complications carcinomateuses ou non carcinomateuses de la cirrhose, améliorant ainsi la qualité de vie et l'espérance de vie des patients ; ensuite, obtenir une amélioration histologique permettant de freiner l'évolution de la maladie.

Les récentes Conférences de consensus française et américaine ont bien défini les indications thérapeutiques. Au cours de l'hépatite chronique C, les patients ayant des lésions histologiques modérées ou sévères, des complications extra-hépatiques (vascularite symptomatique, lymphome splénique vilieux) et les patients en attente d'une transplantation d'organe sont candidats à un traitement anti-viral. Comme environ 75 % des hépatites C évoluent vers la chronicité, un traitement antiviral précoce est nécessaire d'autant plus que son efficacité est supérieure à un traitement institué en phase chronique dans le traitement des hépatites aiguës C par interféron à fortes doses, une éradication virale est obtenue chez presque tous les patients.

La physiopathogénie des infections virales hépatotropes et leurs conséquences étant principalement liées à la réplication virale (hépatite ou vascularite immunomédiées), il est logique d'avoir comme premier objectif un arrêt durable de la réplication virale afin de permettre l'amélioration histologique, voire la guérison, en prévenant la survenue de la cirrhose et de ses complications, en particulier le carcinome hépato-cellulaire. Ces objectifs thérapeutiques peuvent être espérés pour le VHC par opposition à l'infection virale B au cours de laquelle des mécanismes d'intégration génomique exposent au risque du carcinome hépato-cellulaire même en l'absence de cirrhose.

### Traitements des hépatites chroniques C : le bilan en 2004

L'interféron alpha était jusqu'en 1995 le traitement de référence de l'hépatite chronique C (1). Mais à des doses de 3 millions d'unités, trois fois par semaine, pendant 6 puis 12 mois, il ne permettait au mieux que 15 à 20 % de réponse virologique à long terme (définie par la non détection de l'ARN du VHC par PCR après l'arrêt du traitement). Ce pourcentage variait en fonction de certains facteurs virologiques (génotype, virémie quantitative, hétérogénéité génomique) et de facteurs liés à l'hôte (cirrhose constituée, immunosuppression). Ainsi, les infections liées à un génotype 1, et notamment 1b, ne permettaient d'espérer un taux de réponse virologique à long terme que de l'ordre de 5 à 10%, alors que des infections par des génotypes 2 ou 3 étaient éradiquées par l'interféron-a dans environ 30% des cas. La cirrhose diminuait d'un facteur 2 les chances d'éradication. A partir de 1995, l'association avec la ribavirine, administrée à une posologie quotidienne de 800 à 1200 mg en fonction du poids a permis de doubler les chances de succès avec environ 35% de réponse virologique prolongée avec les mêmes facteurs prédictifs de réponse que ceux identifiés pour l'interféron en monothérapie (2).

La pégylation de la molécule d'interféron (IFN) a permis de ralentir sa clairance et d'obtenir une concentration plasmatique stable dans le temps avec une injection hebdomadaire. L'efficacité de la combinaison IFN pégylé et de la ribavirine s'est avérée globalement plus efficace que la bithérapie standard avec une tolérance comparable et les résultats suivants : la réponse virologique est obtenue chez près de 50% des génotypes 1 et chez près de 90% des génotypes 2 et 3 (figure 1).

Cette combinaison est devenue le traitement de référence de l'hépatite C avec des durées de traitement de 48 semaines pour les infections liées à un génotype 1 ou 4 et de 24 semaines pour les infections liées à un génotype 2 ou 3. L'efficacité thérapeutique est principalement dépendante du génotype et est peu modifiée par le grade de fibrose (3).

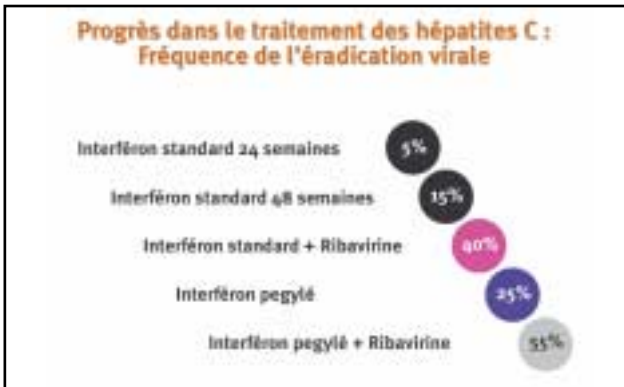


Figure 1. Progrès des traitements antiviraux de 1988 à 2003

## Effets à long terme du traitement de l'hépatite virale

Il est possible d'obtenir une éradication complète de l'infection virale C. Chez plus de 95% des sujets non virémiques 6 mois après l'arrêt du traitement, l'ARN du virus de l'hépatite C n'est plus détectable au-delà dans le sérum, le foie, les cellules mononucléées du sang périphérique après traitement. Chez ces patients non virémiques au long cours, l'amélioration histologique est observée chez 94 % et une normalisation histologique dans 62 % des cas (4). L'arrêt durable de l'infection virale qui générerait une maladie d'un organe capable de régénération permet de parler de guérison (5). La fibrose apparaît comme un processus dynamique résultant de l'équilibre entre fibrogenèse et dégradation des protéines matricielles altérées. L'arrêt durable de la multiplication virale permet en effet de réduire puis d'annuler l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et à moyen terme d'espérer une régression de la fibrose, caractéristique des capacités régénératives du foie. La réversibilité des cirrhoses est un nouveau concept en train de naître puisqu'elle est histologiquement prouvée chez 10 à 30% des patients traités, principalement répondeurs virologiques à long terme et tous ayant une cirrhose de bon groupe (Child A)(6).

Ainsi, en 15 ans seulement, les progrès thérapeutiques se sont concrétisés avec un taux de succès décuplé d'environ 5 à 55% d'éradication virale complète permettant dans les meilleurs scénarii d'espérer une guérison hépatique complète et dans les moins bons une stabilisation mettant à l'abri des complications carcinomateuses et non carcinomateuses les patients les plus graves. Ces bonnes nouvelles ne concernent actuellement qu'un peu plus de la moitié des patients traités, ce qui justifie la poursuite des efforts thérapeutiques.

## L'avenir pour les patients en échec

Les traitements actuellement basés sur l'interféron sont insuffisamment efficaces chez la moitié des patients (notamment ceux infectés par des génotypes 1) et moyennement tolérés soulignant le besoin indispensable de nouveaux traitements. A côté des affinement des stratégies antivirales classiques avec le développement d'une ribavirine moins anémiant (lévovirine) ou d'autres inhibiteurs de l'IMPDPH et des traitements antifibrosants en cours d'évaluation (combinaisons d'anti-oxydants, d'anti-TNF, d'hépatoprotecteurs et de vasculotropes), les progrès les plus notables viennent de l'immunothérapie encore balbutiante et de la biologie moléculaire. Elle a permis une meilleure compréhension de la réplication virale ARN polymérase dépendante et de la biologie de la polyprotéine du VHC clivée par des protéases en différentes protéines structurales (enveloppe et capsid) et non structurales (NS) (figure 3). Ainsi les stratégies thérapeutiques utilisant des antisens ou des ARN interférents d'une part, des inhibiteurs de polymérase ou de protéases d'autre part sont-elles en plein développement.

Vaccinothérapie : dans une étude récente de vaccinothérapie (7), la tolérance de l'administration répétée de la protéine E1 du virus de l'hépatite C a été analysée chez 35 patients atteint d'hépatite C de génotype 1. Après randomisation, 26 patients ont reçu 20 g de protéine HCV E1 recombinant et 9 un placebo, injecté par voie intramusculaire à S0, S4, S8, S12 et S24. Compte tenu de la bonne tolérance du traitement, trente quatre de ces 35 patients ont ensuite reçu en ouvert le vaccin E1 à la semaine 50, 53, 56, 59, 62 et 65. Une ponction biopsie hépatique était disponible chez 24 patients avant et après les 2 protocoles vaccinaux, interprétée en aveugle par 2 anatomopathologistes. Dix huit de ces 24 patients étaient non répondeurs à un traitement préalable par interféron. Les résultats de cette étude ont montré une bonne tolérance des injection de protéine E1,

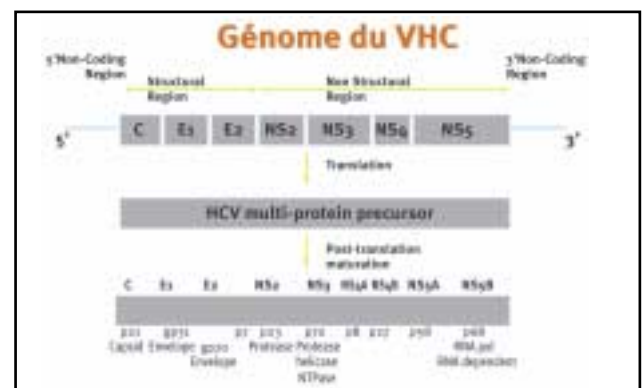


Figure 3. Structure du génome du VHC et de sa polyprotéine permettant le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques.

les principaux effets secondaires étant un syndrome grippal ou des céphalées au décours de l'injection. Il n'existait pas de modification de la virémie ni de diminution significative de l'activité sérique des transaminases. L'étude histologique montrait une amélioration du score d'Ishak ou Métavir de fibrose chez 9 patients

(38%), une stabilité des lésions chez 10 patients (41 %) et une détérioration chez 5 patients (21%). Tous sauf 3 ont développé de façon significative une réponse cellulaire-T E1 spécifique. L'élévation du taux d'anticorps anti-E1 était corrélé à l'amélioration histologique. Plusieurs études préliminaires ont montré l'intérêt des techniques d'immunothérapie permettant l'augmentation de la réponse humorale au cours de l'hépatite C (8). Cette étude, initialement mise en place afin d'évaluer la tolérance des injections de protéine E1, confirme la bonne tolérance de ce traitement et l'induction d'une réponse humorale et cellulaire spécifique. Elle suggère également, alors qu'il n'existe paradoxalement pas de modification significative de la charge virale ni du taux de transaminases, un effet bénéfique du traitement sur la fibrose, supérieur à la réponse histologique décrite chez les patients non répondeurs à la bithérapie par interféron pégylé-ribavirine (9). Ces résultats doivent bien sûr être relativisés du fait d'une part des difficultés d'interprétation de la fibrose (erreur d'échantillonnage) et d'autre part du type d'étude (non contrôlée).

**Stratégies « anti-sens » :** l'utilisation d'ARN synthétiques pour inhiber spécifiquement l'expression des gènes viraux s'est d'abord appuyée sur l'emploi d'ARN anti-sens. Ces ARN ont une séquence complémentaire de celle de leur ARNm cible auquel ils peuvent donc s'hybrider, inhibant ainsi leur traduction et la synthèse de la protéine correspondante. Cette stratégie a plusieurs limites dont la nécessité d'une concentration élevée d'ARN anti-sens dans la cellule qui doit être équivalente à celle de l'ARN cible, avec à ces fortes concentrations un risque d'hybridation avec des ARN cellulaires. Pour les ARN interférents, même si les premiers résultats, principalement expérimentaux, sont prometteurs, de nombreux obstacles limitent encore leur utilisation clinique, dont la difficulté de faire pénétrer l'ARN interférent lui-même ou un plasmide d'expression à l'intérieur des cellules hépatiques et le risque d'émergence de résistance.

**Les inhibiteurs de protéase et de polymérase :** la protéase NS3 du virus de l'hépatite C (VHC) est essentielle pour la multiplication virale et a été longtemps considérée comme une cible attirante pour des interventions thérapeutiques chez les sujets infectés par le VHC (figure 4). A partir de l'établissement du génome viral, des inhibiteurs de protéase (NS3 indispensable à la répllication virale) ou de polymérase (NS5) sont en cours de déve-

loppement après la modélisation de leur structure tridimensionnelle. Dans un article récemment publié dans Nature (10), les auteurs ont identifié une classe d'inhibiteurs spécifiques et puissants de la protéase NS3. Ils rapportent l'évaluation du BILN 20-61, une petite molécule inhibitrice biologiquement active par voie orale dans les premiers essais chez l'homme. Cet article majeur est la première démonstration chez l'homme d'une efficacité des nouvelles stratégies antivirales pour le traitement de l'infection virale C. L'article décrit l'ensemble des étapes de développement du BILN 20-61 et établit son efficacité pour l'inhibition du processing de la polyprotéine dans des cellules en culture contenant un fragment sub-génomique NS2-NS5B appelées « réplicons ». Il détaille la pharmacocinétique du produit chez des volontaires sains après une seule administration orale autorisant la détermination de doses efficaces. Sur la base de ces études, le produit a été utilisé en deux prises quotidiennes après resuspension dans une solution aqueuse pour un traitement de deux jours chez des patients infectés par un génotype 1. L'efficacité antivirale est remarquable puisque tous les patients ont une diminution de plus de 2 logs de leur charge virale et la moitié des patients ont une diminution de plus de 3 logs (figure 5). Ces résultats illustrent l'efficacité des nouvelles thérapeutiques contre le VHC ciblées sur les enzymes vira-

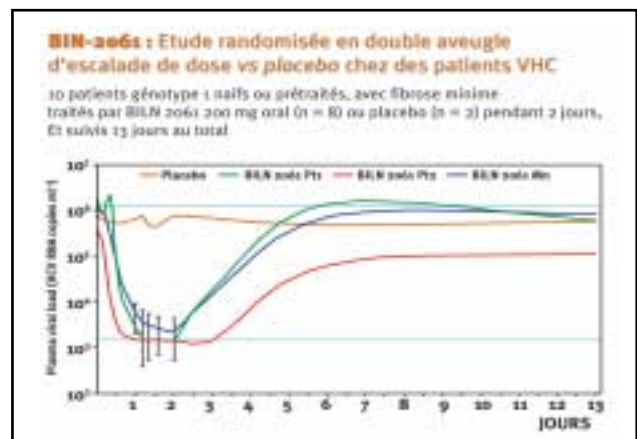


Figure 5. Résultats du traitement pilote par BILN 20-61

les et sont la concrétisation d'une longue recherche qui avait été abondamment médiatisée en novembre 2002 à la suite du premier congrès de l'AASLD à Boston. Il constitue le premier essai de nouvelles stratégies dans le traitement de l'hépatite C sans la combinaison aujourd'hui recommandée de l'interféron pégylé et de la ribavirine. Il s'agit d'un espoir indiscutable pour les 50 % de patients aujourd'hui en échec thérapeutique des combinaisons recommandées. Le BILN 20-61 représente la première génération d'inhibiteurs de protéase efficaces contre le virus de l'hépatite C et de nombreuses autres molécules sont en cours de développement avec une efficacité comparable voire supérieure dans des modèles in vitro (figure 6); cela a été montré au dernier congrès de l'AASLD où l'efficacité d'un autre inhibiteur de protéase (VX 950) a été rapportée dans les modèles in vitro. Au-delà des espoirs réels reposant sur le développement de ces nouvelles stratégies, on ne méconnaîtra pas un certain nombre de limites, notamment la difficulté de production actuelle à large

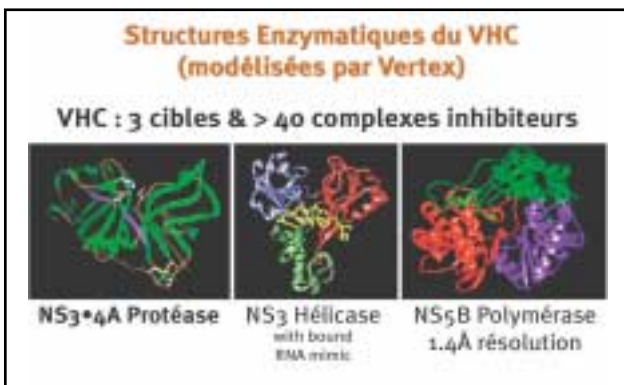


Figure 4. Structures tridimensionnelles des protéines NS3 et NS5.

échelle de ces drogues et surtout la tolérance qui ne peut être appréciée dans ces essais de courte durée mais qui constitue comme les inhibiteurs de protéase du VIH une arrière-pensée indiscutable, du fait des risques qui ont été précédemment rapportés avec l'utilisation de ce type de produit. Rappelons enfin pour tempérer l'enthousiasme que le BILN 20-61 a été montré comme étant efficace chez les sujets infectés par un génotype 1b ayant une fibrose minime ou chez les sujets ayant une fibrose extensive mais que les derniers résultats présentés à l'AASLD 2003 étaient moins encourageants pour les infections liées à des génotypes 2 ou 3.

En attendant de régler les problèmes de production et de tolérance, saluons cette étape majeure dans le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques contre le VHC.

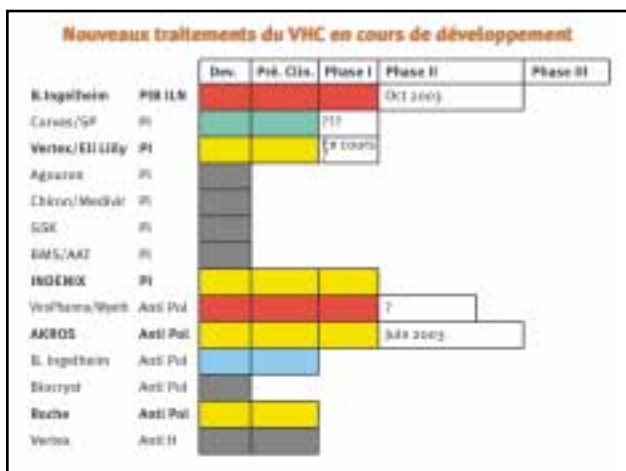


Figure 6. Prochains traitements par inhibiteurs de protéases ou de polymérase du VHC.

## Références

1. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski J-P. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-789.
2. J.G. Mc Hutchinson, S.C. Gordon, ER Schiff, M.L. Shiffman, WM Lee, V.K. Rustgi, et al, for The Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
3. International consensus conference on hepatitis C - Conclusions - EASL, Paris, Feb 26-28. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:730-5.
4. Boyer N, Marcellin P. Pegylated Interferon: new progress in treatment for chronic hepatitis C. *Gastroenterol clin Biol* 2000; 24: 767-9.
5. Fontaine H, Chaix M-L, Lagneau J-L, Bréchet C, Pol S. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000; 356: 41.
6. Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, Trépo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 5 : 1303-1313.
7. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, Horsmans Y, Sprengers D, Elewaut A, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1289-96.
8. Choo Q-L, Kuo G, Ralston R, Weiner A, Chien D, Van Nest G, et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1294-98.
9. Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, Trépo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alpha 2-b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
10. Lamare D, Anderson P.C, Bailey M., Beaulieu P, Bolge G, Bonneau P, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003 ; 426 : 186-189.



## UN DIMANCHE à la CAMPAGNE 3



VIAFÉRON

VIAFÉRON

## TROUBLES AFFECTIFS ET HEPATITE C



**Jean-Philippe LANG**

Praticien hospitalier. Psychiatre.

**Thierry ROYER**

Assistant généraliste

**Sarah LANDIER**

Interne de psychiatrie

Etablissement Public Santé Alsace Nord.

67720 HOERDI

**L**'infection par le virus de l'hépatite C est une maladie transmissible selon certaines situations à risque ( transfusion avant 1992, usage de drogue à risque..) touchant près de 1,5 % de la population française. Elle est caractérisée par un risque élevé de passage à la chronicité et est à l'origine de conséquences somatiques graves ( cancer du foie, cirrhose du foie..) (2). Actuellement près de la moitié des patients séropositifs au VHC ne seraient pas dépistés et moins d'un malade diagnostiqué sur quatre bénéficierait d'un traitement antiviral.

### De la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire

Cette affection est vécue par les patients comme une maladie ayant un retentissement psychologique majeur (1,5,17,18). De plus, depuis l'apparition des nouvelles thérapies, celle-ci peut être considérée comme curable, puisque la proportion de malades chez qui l'on observe une réponse virale prolongée dépasse globalement les 50%. Parmi les principaux facteurs de pronostic (comme le sexe, le génotype viral, le score METAVIR, l'usage d'alcool, le surpoids), l'observance thérapeutique en ce qui concerne l'efficacité curative du traitement (2).

Dans ce contexte, le plan de lutte national contre les hépatites B et C propose de multiplier et d'élargir les indications thérapeutiques ainsi que de favoriser l'observance du traitement, à l'aide de prises en charge multidisciplinaires. Les principaux obstacles à un tel projet de soin sont probablement les effets psychiatriques et psychologiques associés à l'hépatite C et à son traitement (15). Leur prévalence quel que soit le stade de l'infection, bien que sous évaluée, pourrait dépasser les 30 à 40% (3,4,7). Les troubles affectifs (troubles anxieux, troubles dépressifs) qui s'avèrent être les plus fréquents sont sans doute la cause principale de mauvaise observance et de rupture de traitement. De plus les antécédents dépressifs, d'usage de drogues psycho-actives ou de maladies psychiatriques sont les causes principales de non initiation d'un traitement antiviral. D'ailleurs la Conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C de février 2002 n'a proposé un traitement qu'à « titre exceptionnel » aux « patients ayant une maladie psychiatrique » (2). Pourtant la tolérance à un traitement antiviral reste très individuelle quels que soient les antécédents psychiatriques. Ainsi de nombreux patients usagers de drogue, dépressifs ou atteints par une maladie psychiatrique ont pu être traités et guéris (9,10). C'est pourquoi il est primordial de développer autour de ces patients un soin global en réseau de soins multidisciplinaires et de réfléchir au bénéfice d'une prise en charge précoce psychiatrique préventive sur l'apparition et la tolérance des troubles affectifs chez les patients traités (8,11).

### Une évaluation de l'état psychiatrique indispensable

Des manifestations neuropsychiatriques très variées ont souvent été observées chez les patients séropositifs au virus de l'hépatite C sous traitement antiviral. Ces troubles psychiatriques se constituent essentiellement de troubles de l'affectivité, de troubles du comportement, de troubles de la personnalité (irritabilité, impulsivité..), de troubles du cours ou du contenu de la pensée (états délirants) ainsi que de perturbations de fonctions cognitives (trouble de l'orientation, difficulté d'organisation de la pensée..). Néanmoins, les syndromes anxieux et dépressifs restent les plus fréquents dans ce contexte (19,20,21).

Les troubles anxieux et dépressifs (4,7,8,10) : leur symptomatologie est souvent atypique. Elle associe très fréquemment une

composante anxieuse à l'état dépressif et est accompagnée d'une fatigue excessive souvent trompeuse car considérée comme normale au cours d'une maladie du foie. Elle rassemble des troubles du sommeil à type de difficultés d'endormissement et de réveils nocturnes, des agitations psychomotrices, des troubles de l'attention et de la concentration, des troubles mnésiques, des troubles du caractère (irritabilité, agressivité), des passages à l'acte impulsifs, une asthénie anxieuse avec incapacité à se reposer, des hypersomnies douloureuses, une labilité émotionnelle... Les troubles anxieux occupent souvent le devant de la scène et masquent la tristesse et les sentiments dépressifs comme l'insuffisance, l'incapacité, l'indignité ou l'incurabilité. Cette symptomatologie retarde ou limite les fréquences de diagnostics de dépression. De plus, les troubles du caractère et la fatigue sont considérés comme négligeables et mineurs alors qu'ils sont souvent les symptômes sentinelles d'une dépression ou le lit de cette dernière. Ces états sont souvent à l'origine de rechutes de conduites addictives. Ces troubles peuvent être réactionnels à l'annonce d'une séropositivité ou d'une évolution de la maladie (aggravation, décision thérapeutique, rémission, guérison). Ils peuvent apparaître immédiatement à l'annonce d'une évolution clinique ou après une période de latence et une apparente sérénité initiale. Il paraît évident que ces évolutions ou que toute initiation thérapeutique (le patient devient malade symboliquement ou par le fait des effets secondaires du traitement alors qu'il n'avait aucun symptôme préalablement) sont responsables d'un bouleversement psychique imprévisible dans son intensité et dans son expression. Ces annonces favorisent l'émergence des angoisses de mort ou d'abandon, des craintes concernant les douleurs et les souffrances que la maladie et ses traitements vont occasionner, d'une culpabilité quant aux conduites à risque ayant entraîné cet état ou d'une volonté inébranlable de réparation si le patient se considère « victime » de situations à risques. Les étapes et les modes de structuration destinés à la récupération d'un équilibre psychique seront très individuelles mais nécessiteront une intervention tierce objective et informative qui permettra aux croyances fantasmatiques de courber l'échine devant la réalité des faits. Les deuils narcissiques, sociaux, familiaux et professionnels imposent la recherche de bénéfices secondaires qu'il convient de discuter hors de son aspect péjoratif dans une démarche de soins. Cette dernière permettra au patient de choisir les conditions sociales et familiales optimales dans lesquelles il souhaite suivre son traitement.

Les troubles affectifs peuvent également être secondaires à l'infection virale elle-même ou à ses complications. L'implication du virus de l'hépatite C au niveau du système nerveux central dans l'émergence de troubles affectifs est discutée. Ses complications auto-immunes (dysthyroïdie notamment) et l'asthénie quelques fois très invalidante sont potentiellement susceptibles d'être responsables de symptômes anxieux ou dépressifs.

Ces derniers peuvent également être iatrogènes. Les préoccupations majeures actuelles concernent la compréhension des manifestations affectives sous interféron alpha. Elles sont sous évaluées et sous traitées, et souvent à l'origine de rupture de soins de la part du patient ou du médecin qui craint une tentative de suicide.

## Un risque de dépression qui pourrait être plus grand en l'absence de passé dépressif

Le traitement par interféron alpha, prescrit seul ou en association avec la ribavirine selon les situations cliniques est responsable de nombreux effets secondaires somatiques et ses répercussions affectives sont souvent considérées comme mineures par les médecins alors qu'elles sont probablement la première cause de mauvaise observance et de rupture de soins et que les patients les considèrent comme les plus douloureuses à souffrir car incompréhensibles, non maîtrisables et ne pouvant être anticipées. Les mécanismes par lesquels ce traitement provoque des troubles psychiatriques ne sont pas clairement établis. Ce médicament ne passant pas la barrière hémato-méningée, il pourrait agir par des mécanismes indirects (peut être immunitaires). Il semble en tout cas qu'il puisse interagir avec la sérotonine et la dopamine au niveau des structures de l'affectivité. Tous les patients ne réagissent pas mal psychologiquement à ce traitement et il n'est guère possible de préciser actuellement les facteurs de risque éventuels de mauvaise tolérance psychique.

Les troubles anxieux et dépressifs sont donc imprévisibles. Ils sont de plus indépendants de toute maladie psychiatrique sous-jacente si celle-ci bien sûr est traitée et équilibrée. Ils s'arrêtent classiquement quelques jours après l'arrêt d'un traitement par interféron alpha mais ils peuvent également se prolonger plusieurs semaines après son interruption. Ils sont potentiellement curables par une prise en charge psychiatrique et les ruptures de soins excessives sont encore trop nombreuses dans ce contexte.

Il n'y a probablement pas de réelle différence de tolérance chez les patients ayant ou non des antécédents dépressifs (9). Le risque de faire une dépression pourrait même être plus important chez les patients n'ayant jamais connu la dépression. Par contre, la consommation régulière d'alcool, des antécédents de rupture du traitement antiviral pour troubles dépressifs ainsi que des antécédents de tentatives de suicide pourraient être des facteurs de risque d'apparition d'un syndrome dépressif sous interféron ou de rupture de soins et devraient imposer une prise en charge psychiatrique précoce (10). Il semble que les notions d'impulsivité ou de dépressivité en tant que trait de personnalité soient des facteurs à risque de troubles dépressifs sous traitement par interféron, par l'incapacité qu'il procure à accepter les situations de pertes et de douleurs.

Il est difficile actuellement de savoir s'il existe une différence de tolérance psychologique entre les interférons pégylés (une injection par semaine). Il semble par contre que ces derniers aient une tolérance psychologique au moins équivalente à celle de l'interféron classique (trois injections par semaine).

### Risque de dépression paradoxale

Il est nécessaire de préciser que certains patients aux structures souvent névrotiques et quelquefois ayant des conduites addictives peu stabilisées sont susceptibles de s'investir narcissiquement dans leur prise en charge et de s'en servir comme d'un véritable « bâton de pèlerin ». Un traitement antiviral peut autoriser chez certains d'entre eux une démarche de sevrage ou une prise en charge globale salvatrice de leurs usages de produits psychoactifs. Le mode de contamination par usage à risque de drogue n'étant probablement pas non plus un facteur à risque d'apparition de dépression sous traitement antiviral (9,10), il est important de ne pas exclure ces patients des traitements antiviraux sous prétexte de leur simple consommation, mais surtout « d'user de la maladie » et de ses répercussions éventuelles ainsi que de toute situation qui peut les inscrire dans le temps et la durée (maternité, incarcération, maladie...) pour débiter un projet de soin global.

Certains patients sont également à surveiller à l'arrêt des traitements car ils risquent de faire une dépression paradoxale (lors d'une annonce de guérison par exemple). Il est difficile de savoir si la cause de cet état paradoxal est neuro-biologique ou psychologique (investissement et bénéfices secondaires du traitement). Il convient donc de prolonger le suivi après l'arrêt d'un traitement antiviral ou lors de l'annonce d'une rémission ou d'une guérison car ces troubles anxieux et dépressifs pouvant apparaître à l'arrêt d'un traitement par interféron alpha ont une prévalence comprise entre 5 et 10 %. Ils apparaîtraient surtout si le traitement antiviral a été bien toléré et investi par le patient et son médecin afin de permettre une réorganisation affective personnelle ou familiale ou de stabiliser des conduites addictives associées (avec reprise de l'usage de drogue après la rémission). La ribavirine ne semble pas avoir de conséquences psychiatriques majeures même si elle peut classiquement être à l'origine de troubles affectifs (16). Nous précisons également que toute initiation d'un traitement antidépresseur « à l'aveugle » ou inadaptée dans sa dose ou dans le choix de la molécule peut entraîner des troubles anxieux dans le cadre des effets secondaires ou thérapeutiques de ce traitement, d'un syndrome sérotoninergique ou d'un virage maniaque (importance d'une prescription spécialisée).

### Episodes maniaques en cours de bithérapie antiVHC

Les troubles maniaques (3,20,21) : plusieurs cas d'épisodes maniaques secondaires au traitement par interféron alpha ont déjà été rapportés dans la littérature. Il est difficile de savoir si ces troubles thymiques doivent être considérés comme de simples effets secondaires d'un traitement ou comme révélateurs d'une maladie maniaco-dépressive. Ces épisodes ont été observés en cours de traitement comme dans les suites d'une rupture ou d'un arrêt thérapeutique. En fait, l'interféron modulerait la libération de dopamine pré-synaptique mésocortico-limbique et provoquerait un hypo-dopaminergisme à ce niveau. Dans le cas d'une interruption de ce traitement, il y aurait une hyperactivité

dopaminergique rebond, susceptible de provoquer un épisode maniaque.

Un épisode maniaque peut également être secondaire à la prise d'un traitement antidépresseur dans le cadre d'un « virage maniaque ». Il semblerait que certains traitements soient plus susceptibles que d'autres de provoquer un virage ou une accélération des cycles thymiques (notamment les imipraminiques). Des manies psychogènes « de deuil » peuvent également survenir à l'annonce d'une séropositivité, lors d'une instauration thérapeutique, lors de l'annonce d'une aggravation clinique, d'un échec thérapeutique, voire même d'une rémission ou d'une guérison. Elles s'expliquent par tous les remaniements psychologiques brutaux que nécessitent ces évolutions qui imposent au patient un deuil narcissique important et impossible à anticiper. Dans ces conditions, il va devoir trouver rapidement des bénéfices secondaires à sa nouvelle position personnelle, sociale ou familiale que son trouble de l'humeur « défensif » lui autorisera plus facilement. Il est difficile de classer ces troubles dans les maladies maniaco-dépressives. Sont-ils un effet secondaire médicamenteux sans lendemain ou révèlent-ils une maladie sous-jacente ? Leur classification au sein des troubles bipolaires se fera en fonction des antécédents familiaux, de l'intensité des troubles et de l'évolution dans le temps de la maladie. Elle permettra l'initiation d'un régulateur de l'humeur adapté à la situation clinique. Dans le cadre d'une découverte de séropositivité chez des patients atteints préalablement de troubles unipolaires ou bipolaires de l'humeur, il est primordial d'équilibrer l'état psychique durablement avant d'initier un traitement antiviral et de vérifier la tolérance hépatique du traitement thymorégulateur. L'existence d'une telle pathologie ne doit pas interdire l'accès au traitement par interféron car la tolérance psychique reste individuelle mais représente sans doute la situation clinique la plus délicate à gérer et à suivre dans un contexte de traitement antiviral.

### L'impression de ne plus vivre seul dans son corps

Prise en charge psychothérapique (7, 8,10) : chacun d'entre nous est inconsciemment persuadé de son immortalité précisait S. Freud. Ainsi l'apparition brutale d'une maladie somatique au pronostic morbide, synonyme de mort dans l'imaginaire collectif, est un événement bouleversant lorsqu'elle survient au sein d'un univers personnel. La mort, jusque là savoir abstrait et rationnel, devient un événement effectif, intime et imminent. Cette « soudaine intimité avec la mort » selon C. Barrois, source d'angoisse intense, mobilise voire sidère tous les mécanismes de défenses psychologiques disponibles à cet instant. Soudainement, le patient se retrouve confronté à l'angoisse de la mort, de la transformation corporelle et de l'abandon ainsi qu'à la crainte de la douleur insupportable. Là où la santé lui offrait la quiétude et la plénitude de ses moyens pour se décentrer de lui-même et investir les objets extérieurs, la maladie somatique grave, véritable double de la mort va lui faire perdre la maîtrise de sa vie affective, intellectuelle, sociale ou familiale pour devenir la cause de son désinvestissement extérieur et de

son obnubilation par son propre corps. Cet état « d'hypocondrie sentinelle » qui lui donne l'impression de ne plus vivre seul dans son corps s'accompagne d'une anesthésie affective protectrice. Il vit désormais à deux avec un processus interne évolutif inconnu, non maîtrisable qui le ronge et le prive de toute anticipation possible. Il va lui falloir apprendre à vivre avec un corps malade et un narcissisme mutilé. Le deuil de ce corps sain ainsi que celui d'une vie idéale réactualise les angoisses de séparation et de pertes infantiles. Ces souffrances nous confrontent à la clinique du normal et du pathologique ainsi qu'à celle de l'adaptation, fonction dynamique qui permet de retrouver l'équilibre au plus vite de ses moyens psychiques. Ces processus adaptatifs doivent être respectés par les équipes soignantes qui doivent de plus les faciliter, les soutenir, les orienter et les canaliser. Malgré tout, près de 50 % de ces patients évoluent vers des troubles psychiatriques réactionnels qu'il est nécessaire de prendre en charge de façon systématisée et précoce. Cette prise en charge associe essentiellement une approche psychothérapique (thérapie de soutien, thérapies cognitives et comportementales, thérapie d'inspiration analytique...), un traitement médicamenteux et une prise en charge sociale et familiale. Elle doit permettre entre autre d'offrir au patient un soutien et une possible anticipation de sa situation clinique et sociale, une remise en question de ses croyances une fois confronté à la réalité des faits et un dialogue autour des bénéfices secondaires susceptibles de faciliter les deuils que la maladie occasionne.

## Bien évaluer les contre-indications psychiatriques du traitement par interféron

Prise en charge médicamenteuse ( 6, 9, 10, 13, 14 ) : l'instauration d'un traitement psychotrope est très utile à la prise en charge qu'elle soit préventive ou curative. Néanmoins, il est nécessaire de choisir des médicaments compatibles avec la situation clinique et qui n'interfèrent pas ou peu avec le traitement antiviral et le métabolisme hépatique. Peu de médicaments ont été étudiés dans ce domaine. Une réflexion que nous avons menée il y a quelques temps avait abouti aux conclusions qu'en première intention, la sertraline et le citalopram pouvaient être prescrit assez sereinement dans ce domaine et que d'autres antidépresseurs comme la viloxazine, le milnacipran, la tianeptine, la mirtazapine pouvaient aussi être utilisés. Des études récentes témoignent de l'intérêt de la paroxétine. Nous avons aussi précisé qu'un traitement bien toléré et efficace, quel qu'il soit, ne nécessitait pas d'être révisé en cas d'infection par le VHC et de traitement antiviral chez un patient dépressif déjà traité. Il est souvent nécessaire d'y adjoindre un traitement anxiolytique et hypnotique ; l'alprazolam, l'oxazepam et l'alimémazine sont des médicaments très utiles dans cette situation car facilement « auto-gérables » par le patient. Le lithium est le thymorégulateur de référence chez les patients séropositifs à l'hépatite C à condition d'une bonne surveillance (effets secondaires, interactions médicamenteuses...) pour son efficacité, son absence de métabolisme hépatique, son action préventive sur le passage à l'acte suicidaire et son possible effet immuno-modulateur). De plus,

les autres thymorégulateurs ont de nombreuses interactions hépatiques. Néanmoins, un traitement efficace et bien toléré ne doit pas être modifié mais nécessite une simple surveillance hépatique régulière.

## Ne pas sous-estimer l'importance de la prise en charge sociale

Il est primordial de maintenir le plus longtemps possible une identité sociale, familiale et professionnelle, un style de vie proche de celui connu avant la maladie. L'isolement et la dépendance, au sens large, sont en effet deux facteurs de risque majeur d'apparition de troubles affectifs. Un changement de style de vie est cependant nécessaire avec une période d'interruption ou de réorganisation du temps de travail, d'au moins un an. Afin d'aider le patient à supporter les effets handicapants qui accompagnent sa maladie ou son traitement, il est important de lui laisser le choix de ses orientations, car il sera le plus à même d'évaluer les meilleurs moyens pour affronter socialement la situation. Un arrêt de travail n'est ni nécessaire, ni un bénéfice secondaire excessif. Il est difficile de ne pas autoriser certains bénéfices secondaires, voire de les rechercher avec le patient pour favoriser son adaptation psychologique.

Dans un contexte où il faut favoriser l'observance, limiter les risques de passage à l'acte impulsif de l'ordre de la tentative de suicide, de l'usage de toxique ou de la rupture thérapeutique, il devient inconcevable de fonctionner dans l'urgence ou dans l'intervention isolée. Demander un avis psychiatrique pour ces patients afin d'avaliser une indication thérapeutique sans qu'un suivi spécialisé soit programmé ou souhaiter une intervention en urgence auprès d'un patient qui n'a jamais vu de psychiatre lorsque « tout va mal », ne fera que multiplier les risques de rupture ou de prise en charge inadaptée (arrêt du traitement, choix de psychotropes inadaptés...). Anticiper les troubles psychiatriques par une prise en charge spécialisée précoce, c'est offrir au patient la possibilité d'anticiper son avenir social, familial et professionnel, ainsi que son état clinique. Cette anticipation, ainsi que le dialogue autour de ses choix sociaux, familiaux et professionnels (la réflexion autour de bénéfices secondaires potentiels est très utile aux deuils nécessaires que peut provoquer la maladie), associée à une disponibilité d'une équipe psychiatrique spécialisée qui l'aura déjà rencontré et qui l'aura informé et éduqué, lui et sa famille, sur les troubles psychiatriques et « leur dépistage », susceptibles d'apparaître sous traitement antiviral, sont un véritable gage de sécurité dans le cadre de ce soin. Le patient passera dès lors de l'observance à l'adhésion thérapeutique, relation beaucoup plus souple et de ce fait, moins susceptible de se rompre. Selon nous, il y a lieu de proposer une prise en charge psychiatrique spécialisée à chaque patient sans préjugé, et ce au moins dès qu'une décision thérapeutique est posée, dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique. La réflexion que nous menons sur ce sujet nous amène à penser qu'il est probablement important, pour ne plus limiter l'accès au soins, de bien évaluer les éventuelles contre-indications psychiatriques du traitement par interféron et d'informer

globalement les différents intervenants de cette prise en charge. C'est par cette seule voie que nous arriverons à endiguer cette maladie et ses complications, ainsi qu'à initier une démarche de recherche dans ce domaine.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bonkovsky HL, Wolley M, and the consensus interferon study group. Reduction of health related quality of life in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;29: 264-270
2. Conférence de consensus de Paris sur le traitement de l'hépatite C, Paris, 27 et 28 février 2002.
3. Dieperink E., Willenbring M., Ho SB. : Neuropsychiatric symptoms Associated with hépatitis C and interféron alpha : a review. *Am J psychiatry*, Juin 2000 ; 157 : 867-876
4. Garré JB., Braconnier L., Gohier B., Pettenati P., Duverger Ph., Cales P. Hépatite virale C chronique, interféron alpha et troubles anxiodépressifs. *Annales psychiatriques ARDIX* 2000.
5. Hunt C., Dominitz J., Bute BP. Effects of interferon alpha treatments of chronic hepatitis C on health related quality of life. *Digestive disease and science* 1997;42:2482-86
6. Krauss MR., Schafer F., Faller H. Paroxétine for the treatment of interféron alpha induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment pharmacol Ther.* 2002;16:1091-1099.
7. Lang JP. les troubles anxiodépressifs chez des patients séropositifs au virus de l'immunodéficience humaine et / ou de l'hépatite C. *synapse* 1999 ; 158 : 31-16
8. Lang JP ; Royer T. Coujitou JC : Prise en charge des troubles affectifs chez les patients séropositifs au VHC. La réponse par l'anticipation. *Le Courrier des Addictions*. Avril 2002. Numéro 2. Vol 4.74-76.
9. Lang JP., Halleguen O. Veccionacci V. Réflexions sur la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C traités par interféron alpha à partir d'une étude rétrospective concernant 29 patients. *L'Encéphale*, 2003 ; XXIX :273-7, cahier 1.
10. Lang JP., Michel L., Halleguen O. Troubles affectifs et hépatite C. *Ann. Med. Interne*. 2002. 153. suppl au numéro 7. pp 2S22-2S30.
11. Lang JP., Meyer N., Doffoel M. Bénéfice d'une prise en charge préventive psychiatrique chez les patients séropositifs à l'hépatite C. Etude prospective concernant 39 patients. *L'Encéphale*. 2003. XXIX :362-5.
12. Levenson JF., Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression by interferon alpha. *American Journal of Gastro-Enterology* 1993;88:760-761
13. Musselman DL., Lawson DH., Gummick Jane F., Manatunga AK. Paroxetine for prevention of depression induced by high-dose interferon alpha. *New England Journal of Medicine* 2001;344 961-66.
14. Orefice C., Lang JP., Danion J.M., Vetter D. Prise en charge psychiatrique des patients atteints d'hépatite C et présentant des troubles dépressifs : choix d'antidépresseurs adaptés. *Synapse* janvier 2000 N° 162 ; 43-51.
15. Plan national de lutte contre l'hépatite C. Document ministériel
16. Poynard T. et Al : randomized trial of interferon \_ 2b plus ribavirin, for 48 week or 24 week, versus interferon \_ 2b plus placebo, for treatment of chronic infection with hepatitis C. *Lancet* 1998;352:1426-32
17. Remy AJ, Tanguy G, Daures JP, Blanc P. Qualité de vie dans l'hépatite virale chronique C : premières données françaises chez 100 malades Apport d'un indice spécifique sur un indicateur général. *Gastroentérologie clinique et biologique* 1998 ;22 :A48.
18. Rodger AJ, Jolley D Thomson SC Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hépatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30:1299-1301
19. Salmon D., Mercuel A. Etats dépressifs au cours des maladies infectieuses graves. *L'encéphale* ; n° hors série 1 ; décembre 1997
20. Trask P., Esper P., Riba M., Redman B. : Psychiatric side effects in interféron thérapie. *J Clin Oncol* 18 : 2316-2326
21. Valentine A.D., Meyer A., Kling M.A. Mood and cognitive side effects of interféron alpha thérapie. *Séminaires d'oncologie*, vol 25, fév 1988.39-47

# UN DIMANCHE à la CAMPAGNE 4

Session de formation continue organisée par la  
Société Européenne Toxicomanies, Hépatites, Sida (SETHS)

**L'USAGE de DROGUES et les  
MALADIES VIRALES ASSOCIEES  
à l'HEURE de la CONFERENCE  
de CONSENSUS.  
LA RÉPONSE DU TERRAIN**

**6 Juin**  
2 0 0 4

**Les Moulins**

Route des Plages - RAMATUELLE

L'hébergement se fera au  
**Mas Bellevue** Route de Tahiti - St TROPEZ



En partenariat avec :

**Schering-Plough**

## Les méfaits sanitaires du tabac et la lutte contre celui-ci



**Maurice TUBIANA**

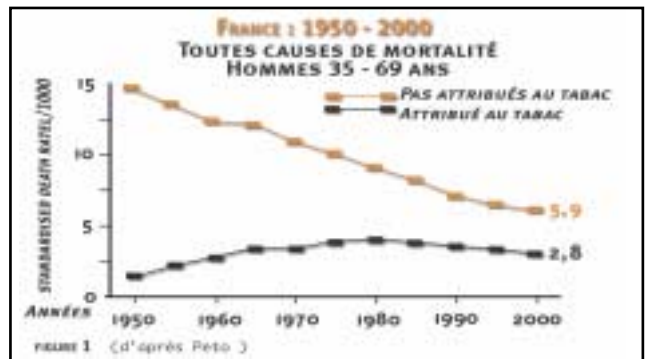
Directeur honoraire de l'Institut  
Gustave Roussy à Villejuif.  
Membre et ancien président  
de l'Académie Nationale de Médecine,  
Membre de l'Académie des Sciences.

**L**es enquêtes notamment celles effectuées par Doll et Peto (11,27) en Angleterre et par Catherine Hill (18) en France, montrent que parmi les personnes qui fument régulièrement depuis leur jeunesse, une sur deux meurt d'une maladie causée par le tabac. En France, on dénombre, chaque année, environ 66 000 décès prématurés dus au tabac : 59 000 hommes, 7 500 femmes.

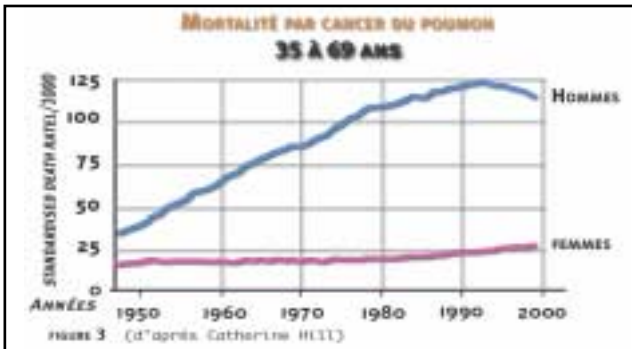
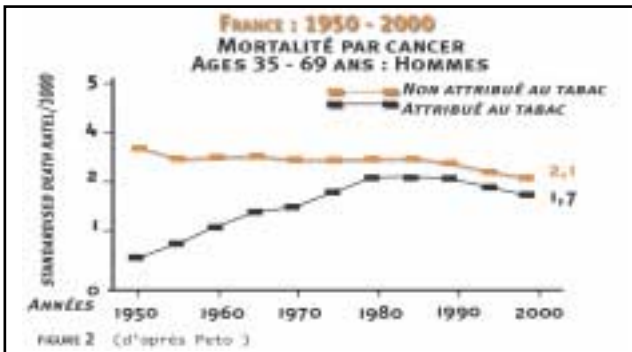
En France, chez l'homme, 20 % de l'ensemble des décès sont attribuables au tabac mais si l'on considère les décès survenus avant 69 ans, ce pourcentage passe à 32 %. Avant 69 ans, 45 % des décès par cancers sont dus au tabac, en particulier 90 % des cancers du poumon, 50 à 85 %, selon la localisation et la région, des cancers des voies aérodigestives supérieures, 40 % des cancers de la vessie, 30 % des cancers du pancréas. Il faut y ajouter 80 % des maladies respiratoires chroniques (bronchiques obstructives) et environ 25 % des maladies cardiovasculaires. Ces pourcentages sont voisins de ceux attribués au tabac dans l'ensemble des pays développés entre 35 et 69 ans (d'après R. Peto) : 94 % des cancers du poumon, 69 % des cancers VADS, 18 % de l'ensemble des autres cancers, 82 % des affections respiratoires chroniques et 31 % des autres affections respiratoires. Toutes causes confondues dans cette gamme d'âge et dans l'ensemble des pays développés, 35 % des décès et 49 % de l'ensemble des cancers sont attribués au tabac. Ces derniers chiffres sont donc légèrement plus élevés qu'en France.

### Le tabac responsable de 32% des décès survenant avant 69 ans

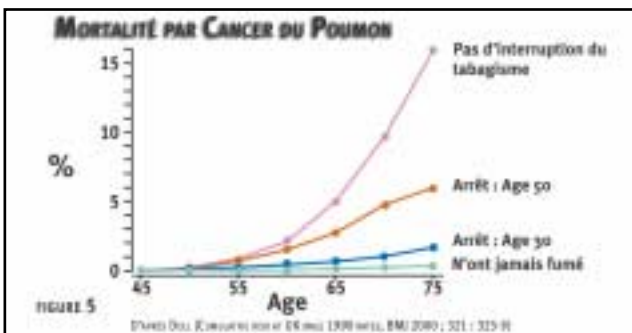
Ces données concordent avec les estimations de Doll (12) selon lesquelles fumer multiplie par 15 le risque de cancer du poumon, par 10 celui des cancers du pharynx et du larynx, par 7 celui des cancers de la bouche et du rein, par 3 celui des cancers de la bouche et du rein, par 3 celui des cancers de la vessie, et par 2 celui des cancers du pancréas.



La figure 1 (d'après Peto) montre l'évolution, en France, entre 1950 et 2000 de la mortalité attribuable au tabac. Celle-ci, après avoir augmenté nettement de 1950 à 1975, baisse légèrement depuis cette date pour être, aujourd'hui, de 280 par 100 000 habitants par an. Simultanément, la mortalité non attribuable a baissé fortement passant de 1 500 à 590 par 100 000 habitants et par an. Parallèlement, la mortalité par cancer non attribuable au tabac entre 35 et 69 ans chez l'homme a diminué de 280 à 210 tandis que celle attribuable au tabac après avoir augmenté rapidement jusqu'en 1980 et avoir été stabilisée à environ 200, a baissé à partir de 1990 et est à 170 en 2000 (figure 2). L'évolution de la mortalité par cancer du poumon qui reflète avec un certain retard la consommation est particulièrement instructive (figure 3). En effet, elle est fonction de deux facteurs : d'une part la consommation du tabac. Doll et Peto avaient estimé que la relation était de type  $I = k D^2 t^{4,5}$  où  $I$  est l'incidence,  $D$  le



nombre de cigarettes fumées par jour et le nombre d'années pendant laquelle on a fumé. Cette relation traduit l'effet carcinogène du tabac (rôle d'initiation et de promotion). Le délai entre le début du tabagisme et l'apparition de cancers est de 20 à 50 ans. D'autre part, il est bien connu que chez un fumeur l'arrêt de la consommation entraîne une baisse rapide de l'incidence du cancer du poumon (arrêt de la promotion) (fig 5). Enfin, la mortalité survient dans 80 % des cas dans les 3 ans qui suivent le



diagnostic. Dans ces conditions, la baisse d'environ 10 % de la mortalité par cancer du poumon chez les hommes entre 1993 et 1999 semble, pour l'essentiel ? Due à l'arrêt du tabagisme chez un pourcentage, à peu près voisin, de fumeurs de plus de 40 ans qui auraient sans cela eu un cancer du poumon, ce qui correspond à la baisse de la vente de cigarettes d'environ 14 % observée entre 1991 et 1998. Simultanément, la hausse de la mortalité par cancer du poumon chez les femmes, constatée entre 1985 et 1999, correspond à l'initiation de nouveaux cancers provoqués par la hausse de la consommation tabagique chez elles 20 à 50 auparavant, notamment dans les années 1960 et 1970. Il est donc intéressant d'étudier chez les femmes de 35 -45 ans l'évolution de la mortalité par cancers du poumon. Comme on le voit sur la figure 4, chez les femmes de cet âge, la mortalité par cancers a été multipliée par 5 entre 1985 et 1999. Comme les filles commencent à fumer autour

de 15 ans, cette épidémie doit être liée à l'évolution de la consommation environ 25 ans plus tôt, soit entre 1968 et 1973, ce qui est effectivement la période pendant laquelle la consommation des filles a beaucoup augmenté.

Chez les hommes de cette tranche d'âge, la mortalité par cancer du poumon a augmenté régulièrement de 1970 à 1998 sans rupture brutale de la pente en 1985. De fait, la consommation tabagique chez les garçons a augmenté graduellement sans discontinuité, en 1968 - 1970 ce qui se traduit par une augmentation régulière de la mortalité par cancer du poumon. Celle-ci a commencé à se stabiliser en 1976 puis à diminuer en 1991. Cette évolution suggère qu'il n'y a pas eu, chez les moins de 45 ans pendant les dernières années du XXe siècle, un arrêt fréquent du tabagisme car celui-ci aurait occasionné la baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon.

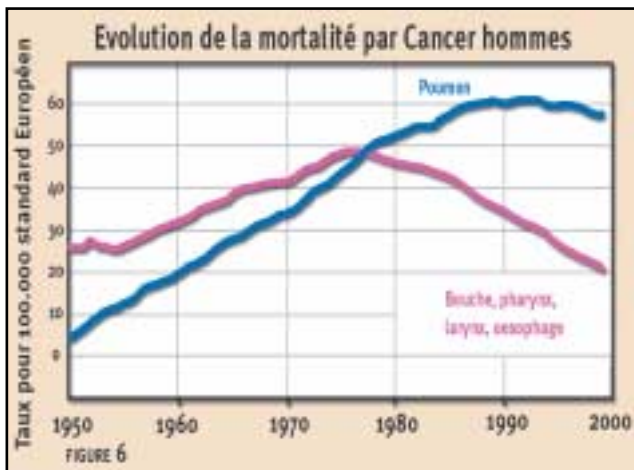
## Nette hausse prévisible de la mortalité par cancer du poumon chez l'ensemble des femmes

Bien que chez les femmes, la consommation tabagique soit devenue presque égale à celle des hommes, remarquons que (Figure 4) la mortalité par cancer du poumon est, chez elles environ



35 % de celle des hommes. On peut donc prévoir une nette hausse de la mortalité par cancer chez l'ensemble des femmes. Faut-il craindre une égalisation de la mortalité par cancer du poumon dans les deux sexes ? L'expérience des pays étrangers le suggère encore que même dans des pays tels les Etats-Unis ou le Danemark, où le tabagisme féminin est très ancien, ceci n'a pas été observé. Il y a là un problème à approfondir. A nombre de cigarettes fumées égal, la fréquence semble plus faible chez la femme, ce qui pourrait être due à la façon de fumer (inhalation moins profonde) ou à l'usage de cigarettes moins riches en goudron (16).

La mortalité par cancers des voies aérodigestives supérieures est fortement liée au tabac et aussi à celle d'alcool. C'est ce qui explique que l'évolution de l'incidence de ces cancers et de la mortalité qu'ils induisent est très différente de celle du cancer du poumon (figure 6). Depuis 1975, la mortalité causée par ces cancers a beaucoup diminué pour être, aujourd'hui, nettement inférieure à ce qu'elle était en 1950, ce qui, en partie, pourrait être dû aux progrès thérapeutiques. Néanmoins, la baisse de la consommation d'alcool en France depuis 1950 est certainement le facteur principal expliquant cette baisse, mais il faudrait étu-



dier plus avant la relation entre consommations d'alcool et de tabac avec l'incidence de ces cancers.

En conclusion, la diminution significative de la mortalité globale, provoquée par les cancers associés au tabac est encourageante. Mais on ne doit pas oublier que malgré cette tendance favorable, on continue à avoir, en France, une mortalité extrêmement élevée due au tabac et à l'alcool chez l'homme, la plus haute de l'U.E (35,37). Chez la femme, les chiffres restent relativement bas, mais la tendance à l'augmentation est angoissante et fait craindre une véritable épidémie de cancers du poumon chez elles, analogue à celle qui a été constatée en Grande-Bretagne ou au Danemark. Au Royaume-Uni la forte réaction du gouvernement et du public a obtenu des résultats très encourageants, alors que la situation au Danemark reste mauvaise. Il ne faudrait pas que l'évolution en France soit comparable à celle qui a été observée dans ce dernier pays.

## Tabagisme passif.

Induction de cancers du poumon : une quinzaine d'enquêtes cas-témoins concordantes montre une augmentation de la mortalité par cancer du poumon chez les conjoints non-fumeurs mariés à un conjoint fumeur, et sur les travailleurs non-fumeurs travaillant dans le même bureau d'un fumeur. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet de méta-analyses (8,20,36). Celles-ci montrent que le risque relatif (RR) est environ 1,35 mais varie entre 1,16 et 1,4 selon les enquêtes. La crédibilité de ce résultat est confortée par trois constats : le risque varie en fonction du nombre de cigarettes fumées par le conjoint et de la durée d'exposition. Il diminue après l'arrêt de l'exposition.

Le nombre de cancers du poumon ainsi causé est aux Etats-Unis d'environ 3000/an et semble être en France d'environ 150 à 200/an (8,36) Le seul autre cancer dont l'incidence est aussi augmentée par le tabagisme passif est celui des sinus de la face. Mais les cancers ne sont pas les seules affections causées par le tabagisme passif en France. On estime généralement que 3000 décès par an sont provoqués en France (36) par le tabagisme passif, notamment parce que celui-ci augmente aussi notablement la mortalité par maladie cardiovasculaire (RR ~ 1,3) et les morts subites du nouveau-né.

## Tabagisme et grossesse.

Le tabagisme de la femme enceinte a des conséquences graves pour le fœtus : prématurité, retard staturo-pondéral de l'enfant à la naissance et il est l'une des principales causes de mort subite du nouveau-né (9). Bien que ces faits soient largement connus depuis longtemps, le nombre de femmes enceintes qui fument augmente régulièrement (tableau 1) et atteint aujourd'hui 29 % soit le triple de la proportion de 1970. En fait, cette proportion a augmenté parallèlement à celle des femmes du même âge fumant régulièrement et la proportion de femmes parvenant à s'arrêter de fumer est restée constante, d'environ 40 % (tableau 1). Cette proportion varie selon le niveau socio-économique et l'é-

Tableau 1 - Tabagisme et Grossesse

	Femmes enceintes	Femmes même âge non enceintes
1972	10 %	17 %
1985	15 %	27 %
1995	25 %	39 %
2001	29 %	40 %

ducation, ce sont les femmes les plus favorisées de ces points de vue qui arrêtent, ce qui ajoute un handicap supplémentaire aux plus démunis. Le taux de succès dans la tentative d'arrêt chez les femmes enceintes dépend aussi beaucoup du contexte familial, il y est rare d'y parvenir sans le soutien, de la mère ou des sœurs et surtout du conjoint. L'expérience montre que quand le celui-ci fume, le succès n'est obtenu que si lui aussi tente de s'arrêter.

Depuis quelques années, le gouvernement a décidé d'implanter, dans les maternités, des consultations d'aide à l'arrêt. Cette mesure indispensable n'a été malheureusement mise en œuvre que dans un petit nombre d'entre elles et il faudrait donner une impulsion vigoureuse à ces implantations.

## Arrêt du tabagisme.

C'est la meilleure méthode pour faire, à court et moyen terme, baisser la mortalité provoquée par le tabac. Mais les tentatives d'arrêt ne sont couronnées de succès que si elles sont fondées sur une forte détermination notamment quand il existe une dépendance (21,30). Cette détermination est généralement provoquée par l'apparition des premiers symptômes faisant augurer la survenue de troubles sanitaires graves : toux, expectoration, essoufflements fréquents, baisse des capacités respiratoires. Le souci de protéger la vie des autres, même s'il s'agit d'un enfant ou d'un futur enfant n'est souvent pas suffisante.

Pour éviter tout risque de cancer du poumon, il faudrait s'arrêter avant 30 ans (12,15). Néanmoins s'arrêter, quel que soit l'âge où on y parvient, est toujours bénéfique car le risque de cancer du poumon diminue notablement dès la troisième année après arrêt pour diminuer de plus de moitié quinze ans après celui-ci (figure 5).

**Tableau II - Estimation de la consommation de cigarettes en France - Par adulte et par jour.**

ANNEE	HOMMES	FEMMES
1900	0	0
1925	2	0
1950	5	< 1
1975	10	2
2000	7	3

**Tableau III - Proportion de fumeurs réguliers par âge.**

	SEXE	AGE EN ANNEES			
		20-34	35-49	50-64	65+
1953	Homme	74 %	74 %	73 %	65 %
	Femme	24 %	20 %	11 %	2 %
1990	Homme	51 %	43 %	35 %	17 %
	Femme	39 %	22 %	12 %	4 %

Le tableau 2 indique le nombre de cigarettes fumées par jour par adulte en France depuis 1900. Jusqu'en 1925, ce nombre est très faible : on fumait alors des cigarettes roulées à la main ou la pipe. Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que l'essentiel de la consommation tabagique est devenu, en France, la cigarette fabriquée industriellement.

Le rôle du tabac à l'origine des cancers du poumon a été établi par des enquêtes cas-témoins depuis 1950 (Hill et Doll en UK (10) et Wynder (40) aux USA) et confirmé dès 1953 par des enquêtes prospectives (11). Néanmoins, le rythme d'augmentation de la consommation tabagique, en France, n'a été ralenti par cette découverte que pendant 3 ans puis a repris à un rythme rapide (de 3 à 4 % par an) de 1963 à 1975.

C'est en 1975 que j'ai pu, avec quelques autres oncologues, persuader Madame Simone Veil, alors ministre de la santé, d'agir vigoureusement contre le tabagisme ce qu'elle fit avec beaucoup de détermination. Cette initiative a surpris le corps médical car beaucoup l'ont ressenti comme une intrusion des médecins dans la vie privée. La loi Veil a eu le grand mérite d'arrêter l'augmentation de la consommation tabagique mais la baisse n'est survenue qu'après la promulgation de la loi Evin en 1991. Celle-ci comportait trois mesures essentielles : d'abord l'exclusion du tabac de l'indice des prix. Dans les années 1960 et 70, l'idée fixe des ministres des finances était de réduire l'inflation. Comme le tabac entrait dans le panier de la ménagère et était l'un des rares produits dont le prix était décidé par l'Etat, le ministère des finances a, de 1965 et 1975, refusé toute augmentation du prix du tabac ce qui a diminué fortement son prix relatif. Sachant que le prix a une influence primordiale sur la consommation et ayant constaté par moi-même combien il était difficile d'obtenir du ministère des finances une augmentation du prix, l'idée m'était venue de suggérer à Claude Evin avec l'appui des autres «sages» d'introduire, dans la loi qu'il préparait, cette exclusion. Les économistes et l'Insee y furent très hostiles au nom de l'or-

thodoxie financière, mais Claude Evin était courageux et résolu et devant l'ampleur des drames causés par le tabagisme décida cette mesure qui fut attaquée devant le Conseil Constitutionnel mais sans succès. Il faut reconnaître que grâce à la loi Veil, l'état d'esprit avait évolué, en particulier celui du corps médical qui était dans son ensemble devenu très favorable à la lutte contre le tabagisme, évolution qui fut favorisée aussi par la campagne européenne lancée dans le cadre de l'action européenne contre le cancer dont je présidais le conseil scientifique et qui avait fait de la lutte contre le tabagisme un des piliers de son action. Il faut se réjouir des augmentations du prix des cigarettes décidées par le gouvernement actuel, remarquons que même en janvier après la nouvelle augmentation prévue le prix restera nettement inférieur à celui de la Grande-Bretagne (paquet de Marlboro 6,65 euros) et de la Norvège, (6,45 euros)

La seconde mesure de la loi Evin était l'interdiction de toute publicité directe ou indirecte, ce qui eut un impact important sur l'état d'esprit.

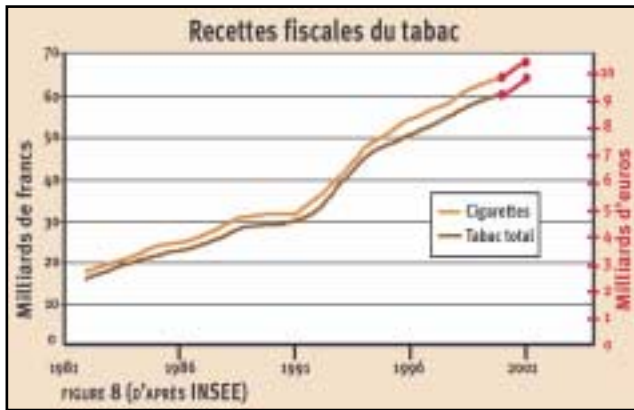
La troisième fut l'interdiction du tabac dans les lieux public, mesure qui, il faut le reconnaître, fut très inégalement mise en œuvre. Quant à l'interdiction de fumer dans les entreprises, mesure capitale, elle se heurta à l'hostilité des syndicats et à cause de cela, du ministère du travail qui publia des circulaires allant à l'encontre de l'esprit et de la lettre de la loi Evin.

## Une hausse soutenue et continue des prix du tabac

A partir de 1991, la consommation tabagique baissa rapidement, au rythme de 2 à 3 % par an. L'analyse des données suggère que des trois mesures la plus efficace fut la hausse des prix (fig 7). De 1998 à 2001, pendant 4 ans, cette hausse avait été très faible et pendant cette période la baisse de la consommation fut minime alors qu'elle reprit vigoureusement en 2002



(baisse de la consommation de 3,5 % pour une hausse du prix de 8 %) et plus encore en 2003 avec une baisse, au premier semestre, de 8 % pour une hausse de 11 % (mais rôle de la contrebande ?). On retrouve dans les autres pays (Etats-Unis, Grande-Bretagne, etc.), cette même forte corrélation entre prix et consommation tabagique. Ventes et prix évoluent en miroir (19,31,35) et sont liés par un paramètre clé : l'élasticité des



prix, paramètre se définissant par les variations des ventes / variation du prix.

On a estimé que le coefficient d'élasticité était d'environ 0,3 (INSEE octobre 1997). Ce qui signifie qu'une augmentation des prix de 20 % engendre une baisse de la consommation de 6 à 7 %. Remarquons que l'Etat gagne sur les deux tableaux : de 1982 à 2000, la consommation des cigarettes n'a diminué de 25 % pour en revenir là où elle en était en 1968, tandis que les taxes sur le tabac sont passées de 13 milliards F/an à 65 milliards soit une multiplication par 5. Comme j'aime à le dire aux ministres des finances, les cancérologues vous ont offert 50 milliards de F/an (Fig 8).

Cependant, pour avoir sa pleine efficacité, l'augmentation du prix devrait porter sur toutes les formes du tabac : tabac à rouler qui est plus dangereux pour la santé à cause de sa teneur plus élevée en goudron et en nicotine et qui a, de plus, l'inconvénient de favoriser l'usage du cannabis, tabac pour pipe, cigarrillos et cigares. Il est scandaleux que ces derniers produits qui sont consommés par les gens les plus aisés aient beaucoup moins augmentés que les autres. Ceci aurait pu se comprendre à l'époque où l'on croyait ces produits moins dangereux. Mais aujourd'hui, comme on sait qu'ils sont aussi dangereux (6), cette disparité est choquante. Remarquons qu'il faudrait aussi taxer le papier à cigarette car c'est un composant essentiel pour l'usage du cannabis.

L'arme utilisée par les fabricants de cigarettes pour lutter contre la politique des prix est la contrebande qu'ils utilisent sans scrupule. Il faut se rappeler que le gouvernement canadien a été obligé de capituler devant la contrebande organisée qu'il n'avait pas su prévoir et contre laquelle il ne s'était pas organisé. La hausse massive et rapide du prix du tabac est un succès indiscutable, mais il faut l'accompagner d'une lutte contre la contrebande : d'une part en aggravant considérablement les peines, actuellement dérisoires, contre les contrebandiers. Fabriquer ou transporter illégalement du tabac devrait être considéré comme aussi grave que faire de la fausse monnaie. Il faut mettre les châtiments au niveau de la gravité des faits : le contrebandier est un assassin en puissance puisqu'il facilite l'usage du poison le plus violent qui soit présent dans notre société.

D'autre part, il faut mettre en œuvre une action internationale. La contrebande menace la totalité des pays européens et c'est l'U.E qui devrait mener la lutte. On sait très bien qui organise la contrebande et comment. C'est la tête qu'il faut menacer et au niveau des multinationales du tabac agir. Un travail récent a montré

que le niveau de contrebande dans ce pays n'était pas lié au prix mais au niveau de corruption dans ce pays.

Il est aussi difficilement acceptable de laisser les lieux avec franchise (par exemple Andorre) devenir des bases de la contrebande du tabac. La France doit agir avec l'Espagne pour mettre fin à des privilèges abusifs qui menacent la santé des Français. L'augmentation du prix du tabac devrait aussi être insérée dans un ensemble de mesures, notamment un soutien à l'aide à l'arrêt. En effet, cette augmentation stimule le désir d'arrêter qui est présent chez les trois quart des fumeurs, surtout les gros fumeurs dépendants, mais ceux-ci ont besoin d'aide et de conseils pour parvenir à s'arrêter.

## Le tabagisme des jeunes.

L'objectif essentiel de la lutte contre le tabac est de diminuer le nombre de jeunes qui commencent, chaque année, à fumer d'abord à titre occasionnel (environ 85 % des jeunes), puis à titre régulier (environ la moitié des jeunes à 18 – 20 ans). Faisons d'emblée deux remarques : a) le pourcentage de jeunes qui fument est, en France, exceptionnellement élevé, très supérieur à celui de la moyenne européenne (35,37,38), b) d'autres pays ont réussi à réduire considérablement ce pourcentage (en Europe : Suède, Norvège, Finlande, UK, aux Etats-Unis (4,22) en particulier certains Etats : Californie (3), Massachusetts, Floride (17,32), etc...).

### Pour tenter de progresser, il faut se poser trois questions :

- 1 – Qui fume parmi les jeunes ?
- 2 – Pourquoi fument-ils ?
- 3 – Comment les détourner du tabac ?

**1 – Qui fume entre 15 et 24 ans :** Le pourcentage de fumeurs parmi les jeunes est stable ou tend à augmenter dans tous les pays mais avec de grandes variations selon les pays. En France, la proportion des jeunes qui expérimente le tabac augmente légèrement mais la proportion de fumeurs réguliers semble stable (5,13,14). Filles et garçons fument à égalité. Les filles commencent plus tôt. Deux tiers des fumeuses ont commencé à fumer entre 15 et 17 ans contre 40 % des fumeurs. Les filles s'arrêtent plus facilement et en moyenne plus tôt. Les 18-24 ans fument moins souvent des cigarettes légères, que les 25-29 ans (ce qui montre qu'ils pensent moins à leur santé). Le pourcentage de fumeurs est plus élevé chez les célibataires vivants seuls ou les divorcés. Toutes les enquêtes montrent la forte influence des facteurs sociaux (niveau socioprofessionnel) et des facteurs familiaux (familles désunies, disloquées, recomposées, monoparentales). Le tabac est l'une des expressions d'un malaise familial ou social (14,35,37,38). Chez les garçons, on observe en outre une corrélation avec l'absence de diplôme scolaire. L'influence des résultats scolaires est bien moindre chez les filles (14). Ainsi tout se passe comme si presque tous les adolescents expérimentaient le tabac mais que la proportion de jeunes passant du stade de fumeur occasionnel à celui de fumeur régulier était fortement influencée par des

facteurs familiaux et sociaux : les frustrations, la mauvaise image qu'ils ont d'eux-mêmes, les conduisent à chercher un réconfort, une consolation dans le tabac. Cette vision est confortée par les résultats d'une enquête effectuée en Ile de France (14) qui montre que chez les jeunes nés entre 1976-1982, 18 % étaient devenus des fumeurs réguliers avant 15 ans chez ceux n'ayant obtenus, au cours de leurs études, aucun diplôme. Au contraire chez ceux ayant ultérieurement obtenus un diplôme supérieur, 3 % seulement avaient commencé à fumer régulièrement avant 15 ans. Ainsi ceux qui étaient ambitieux, voulaient se faire une place au soleil et se sentaient capables d'y parvenir commençant à fumer beaucoup plus tardivement que ceux qui, au contraire, n'ont de confiance en eux et n'ont pas le désir, ou la volonté, de réussir dans leurs études.

En conformité avec ce résultat, on constate entre 18 et 30 ans, une forte corrélation entre le niveau des études et la proportion de fumeurs chez les garçons (tableau IV). Cependant, cette influence du diplôme s'atténue avec l'âge.

**Tableau IV - Proportion de fumeurs quotidiens en fonction du diplôme obtenu le plus élevé.**

	Aucun Diplôme	BEPC, BEP	BAC	> au BAC
<b>HOMMES :</b>				
18-24 ans	66,6	30,1	29,3	18,7
25-29 ans	50,1	43,3	40,3	27,9
<b>FEMMES :</b>				
18-24 ans	38,1	31,7	30,4	24,8
25-29 ans	28,1	27,6	43,7	24,2

Par contre, cette corrélation avec le niveau d'étude est beaucoup moins marqué chez les filles, ce qui confirme que les mécanismes qui conduisent au tabagisme sont différents dans les deux sexes. Chez les filles, la frustration individuelle a un moindre rôle et seules celles qui ont obtenu des diplômes universitaires fument moins que les autres. Un résultat semblable avait été observé en Grande-Bretagne. On peut supposer que fumer chez les filles est associé à une image d'indépendance, de libération sexuelle et d'égalisation des sexes. Il est d'ailleurs remarquable que la cigarette et la pilule contraceptive soient si souvent associées malgré les lourds inconvénients sanitaires de cette association (39).

## 2 - Pourquoi fument-ils ?

1 - Il existe, chez les jeunes, une sous-estimation massive des risques sanitaires et de la profondeur de la dépendance qui rend l'arrêt extrêmement difficile si l'on n'a pas une très forte motivation (14). Cette sous-estimation des risques est notamment mise en évidence par les enquêtes interrogeant sur les facteurs qui sont considérés comme influençant la santé :

- une alimentation saine vient en tête des réponses (29 % H, 33 % F)
- des exercices physiques réguliers est second item (25 % H et 20 % F)
- ne pas fumer ne vient qu'en troisième (20 % H, 23 % F)

De plus, ce qui est remarquable, 59 % des hommes et 54 %

des femmes ne citent même pas fumer parmi les 7 facteurs permettant de protéger la santé. Chez les 18-24 ans 64 % des hommes et 62 % des femmes ne citent pas le tabac, donc même les non-fumeurs ne donnent pas au tabac sa véritable importance, bien que celui-ci soit de très loin le facteur qui influence le plus la santé et bien que tous les jeunes connaissent ses effets sanitaires. Ceci montre la nécessité d'une information plus agressive notamment au niveau de ceux qui influencent l'opinion des jeunes (enseignants, médecins et professions de santé).

2 - L'acceptation des risques sanitaires graves mais lointains pour obtenir des satisfactions immédiates, exprime une incapacité à se projeter dans le futur et un besoin de fuite (38). Celui-ci est manifeste quand le tabac s'associe avec l'alcool ou le cannabis, ce qui est très fréquent. Le fait que ces associations soient plus fréquentes chez les garçons que chez les filles confirme que les sources du tabagisme ne sont pas les mêmes dans les deux sexes.

Les difficultés qu'elles soient socio-économiques ou sentimentales, accentuent la prééminence du présent sur le futur.

## 3 - Faire comme les autres (pression milieu).

Le tabac permet de combiner l'imitation des autres, le sentiment d'appartenance à un groupe, avec le besoin de rébellion, de hardiesse, qui est propre à l'adolescence surtout chez les garçons. Les courses F1 exploitent habilement ce double besoin, c'est pourquoi les industriels du tabac leur consacrent des sommes gigantesques. Il est donc important de supprimer le parrainage par les industriels du tabac de ces courses qui sont de véritables pousse-au-crime. On peut espérer que la convention de l'OMS y parviendra, mais quoique signée, elle n'est pas encore ratifiée.

La publicité pour le tabac, dans les pays où elle est autorisée, est d'ailleurs fondée sur l'identification avec un modèle : celui-ci a généralement le profil d'un aventurier (cow-boy) ou d'un cynique (Mr. Camel).

4 - Cependant des recherches psychosociologiques notamment sur des cohortes, seraient utiles pour mieux analyser le rôle de ces différents facteurs chez les garçons et chez les filles, ce qui permettrait de mieux adapter les politiques de prévention pendant l'enfance et l'adolescence aux différents profils individuels.

## Comment lutter contre le tabagisme ?

Il faut constamment se rappeler que le but des industriels du tabac est de faire augmenter le tabagisme. Il est donc nécessaire de constamment suivre leurs initiatives de façon à pouvoir réagir rapidement (1,17,22,23,25,35)

Responsabilisation. Cette voie mériterait d'être davantage exploitée, surtout chez les jeunes (4,17,22). Il faut, pour eux, insister sur le tabagisme passif ; le drame que constitue le tabagisme actif ou passif chez les femmes enceintes, la nécessité d'agir (de

ce point de vue la mise en place de consultations anti-tabac dans les maternités à une grande importance).

L'OMS a récemment signalé une piste intéressante qu'il faudrait mettre en œuvre : interdire aux enfants et aux femmes enceintes l'accès des zones fumeurs notamment dans les trains, les aéroports et les restaurants. On pourrait assortir cette mesure d'un dosage des substances cancérigènes et toxiques dans l'air de ces lieux, ce qui justifierait ces interdictions, sauf dans les cas où le niveau de produits cancérigènes est faible.

### Une information plus percutante :

- il faut lutter contre la sous-estimation des risques et de la dépendance (14,38)
- mieux informer les parents : leur rappeler leurs devoirs envers leurs enfants (38)
- l'importance de l'exemplarité : une mère ne doit jamais fumer devant ses enfants, c'est les condamner à fumer plus tard.
- Les aider dans leur rôle éducatif (38) : ils ne doivent pas être laxistes ou tolérants : si l'enfant fume, ils doivent maintenir une pression en lui rappelant à toute occasion, les méfaits du tabac. Tôt ou tard ce sera payant. Mais jamais ils ne doivent l'humilier ou l'injurier, ou a fortiori le menacer. Ils doivent au contraire l'aider et l'encourager à s'arrêter.
- Maintenir l'argent de poche à un niveau qui ne favorise pas la consommation du tabac (ne pas l'augmenter s'il y a hausse du prix du tabac).
- Education sanitaire à l'école : elle n'est efficace que si elle est cohérente de haute qualité – persévérante entre 5 et 14 ans (26,38). Elle est peu efficace au-delà. Chez les grands enfants (8-12 ans) on peut être réaliste et dire la vérité.
- Rôle de guide et de modèle joué par les enseignants, les médecins et les professions de santé (pharmaciennes, sage femmes, infirmières) doit être souligné (38). Ces groupes doivent être mieux informés sur leur influence. Il faut les responsabiliser dès leur formation (étudiants en médecine et en pharmacie, écoles d'infirmières et de sage-femmes).

### Facteurs psychologiques

L'une des principales raisons contribuant au succès du tabac chez les jeunes est que fumer reste valorisant. Curieusement les jeunes savent que le tabac est dangereux mais l'image du fumeur reste positive. Il faut la dévaloriser. Il faut montrer que fumer n'est pas un signe de hardiesse, que le fumeur n'est pas un rebelle défiant la société, mais au contraire un faible qui a été manipulé par l'industrie du tabac, qui est incapable de penser par lui-même et de prendre la décision ferme de s'arrêter et de s'y tenir. Expliquer la stratégie des fabricants utilisée pour manipuler les jeunes qui sont leur cible privilégiée (courses de Formule 1) (1,17,22,23,25).

Pression économique : Prix. Nous en avons déjà longuement parlé : c'est l'arme essentielle (19,23,35,37).

Pression sociale : Il faut dénormaliser le tabac. Toute une panoplie de mesures doit être utilisée :

- interdiction de fumer dans les lieux publics et surtout dans les lieux de travail : faire respecter l'esprit de la loi Evin et inscrire la protection des non-fumeurs dans le code du travail.
- Lutter contre la promotion et les publicités occultes notamment à la télévision.
- supprimer l'exemplarité à la télévision et dans les films. Ceux-ci sont souvent subventionnés par l'industrie du tabac qui demande simplement aux producteurs de faire beaucoup fumer dans les films, puisque si les héros et les personnages fument beaucoup cela conforte l'idée que fumer est un geste normal dans une société moderne (7,24,28,34). Or l'essence de la lutte contre le tabac est au contraire de montrer que fumer est un geste anormal car suicidaire et asocial (tabagisme passif). On comprend donc que les deux armes principales de la manipulation des jeunes soient la télévision et les films. Dans un pays comme la France où l'industrie cinématographique est subventionnée par l'Etat, il serait inconcevable que l'Etat laisse les industriels du tabac utiliser les films pour faire la promotion du tabac.
- Promotion de la santé : il faut promouvoir une société favorisant la santé.

Parallèlement à la dénormalisation du tabac, il faut introduire la dimension santé dans tous les actes de la vie quotidienne (38). La société française actuelle est hédoniste : le plaisir y est le maître mot. Il faut montrer que dans une société où l'on vit longtemps c'est la santé qui devrait être la préoccupation principale pour préserver la qualité de vie car plus on avance en âge plus il est évident que la santé est ce qu'il y a de plus précieux. Or si le tabac peut procurer des plaisirs fugitifs on paie ceux-ci d'un énorme prix par toutes les maladies qu'il cause.

### La santé n'est pas un don de la nature, elle se conquière

La santé n'est pas un don de la nature, elle se conquière et faire la promotion de la santé c'est enseigner comme elle s'obtient (nutrition, activité physique, sommeil) et comment elle se perd (toxiques, excès, vie déséquilibrée) (38). Mais il faut aller au fond des choses : on n'a envie d'être en bonne santé que si l'on aime vivre et dans nos sociétés, nombre d'individus n'ont pas été préparés à affronter les difficultés de la vie et sont blasés, désabusés ou désespérés avant d'avoir vécu. Mais ceci est un autre problème que nous abordons dans une autre communication sur les difficultés de la lutte contre les addictions.

Promouvoir l'arrêt du tabagisme (2,13,21) : il faut :

- Exposer les fumeurs à une information cohérente, persévérante et non contradictoire.
- Soutenir les consultations anti-tabac, inciter les fumeurs à s'arrêter et aider les plus gros fumeurs à surmonter leur dépendance.
- Développer la confiance en soi
- Insister sur les facteurs favorables à l'arrêt : la capacité de maîtriser les conséquences de l'arrêt (nervosité, augmentation du poids et du stress).

Le rôle du soutien familial (conjoint, amis, parents)

- L'aide psychologique ou psychiatrique, en cas de besoin. Il faut

savoir profiter pour s'arrêter du moment où l'équilibre psychologique est satisfaisant.

**Conclusion :** Le tabac est le problème majeur de la santé publique en France (38). Il faut, pour le combattre, une stratégie globale et persévérante. Celle initiée en 1975 commence à porter ses fruits (28 ans plus tard). La position actuellement prise par le gouvernement est très encourageante mais il faut savoir tirer partie de cette circonstance favorable.

La stratégie de lutte doit associer :

- des actions spécifiques : prix, interdiction de la publicité, dénormalisation
- des actions de promotion de la santé : éducation à l'école et éducation des parents.

Ceci nécessite, à la fois, des moyens financiers importants et une volonté politique, d'où l'extrême importance de la pression de l'opinion. C'est en grande partie parce que celle-ci est devenue favorable à la lutte contre le tabac que des mesures qui auraient été impensables il y a dix ans ont été prises dans le cadre du plan cancer en 2003. Mais inversement, ces mesures renforcent la mauvaise image du tabac dans un cercle vertueux. Cependant, il ne faut pas pavoiser ; la lutte reste difficile, même si la cause a beaucoup progressé. Grâce au gouvernement actuel, de grands pas ont été franchis, mais on est encore loin de la victoire finale et beaucoup d'efforts restent nécessaires. Il faut se rappeler que le tabagisme en France n'est qu'un des aspects d'un malaise des jeunes (38) et d'une attitude hédoniste qui privilégie le plaisir immédiat sur les intérêts lointains. Tant que cette attitude subsistera, des rechutes resteront possibles.

## Bibliographie

1. Anderson S, Hastings G, Mac Fayden L. Strategic marketing in the UK tobacco industry. *Lancet Oncology* 3 : 481-486, 2002
2. Auriacombe M, et coll. Thérapeutiques de substitution dans les addictions. *La Revue du Praticien*, 53 : 1327-34, 2003
3. Bal DG, Llyod JC, Roeseler A, Shimizu R. California as a model. *J Clin Oncol* 19 : 69S-73S, 2001
4. Bauer UE, Johnson TM, Hopkins RS, Brooks RG. Change in youth cigarette use and intentions following implementation of a tobacco control program. *JAMA* 284 : 723-728, 2000
5. Beck F, Legleye S. Tabac à l'adolescence : résultats de l'enquête Escapad 2002. *Bull épidémiol hebd n° 22-23*, 101-102, 2003
6. Boffetta P, Pershagen G, Forastiere F, et al. Cigar and pipe smoking : a multicenter study from Europe. *J Nat Cancer Inst*, 91 : 697-701, 1999
7. Dalton MA, Tickle JJ, et al. The incidence and context of tobacco use in popular movies from 1988 to 1997. *Preventive Med* 34 : 516-523, 2002
8. Dautzenberg B. Le tabagisme passif. *La Documentation Française*, 2001
9. Delcroix M. La grossesse et le tabac. PUF. Que Sais-je ? 2002
10. Doll R, Hill B. Smoking and carcinoma of the lung. *Brit Med J* : 84-93, 1950
11. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking : 40 years observation on male British doctors. *Brit Med J* 309 : 901-911, 1994
12. Doll R. Cumulative risk at UK male 1990 rates. *Brit. Med. J.* 321, 329, 2000
13. Expertise collective « Tabagisme : prise en charge chez les étudiants ». Editions scientifiques, INSERM 2003
14. Grémy FI, Halfen S. Les connaissances, attitudes et perceptions des franciliens à l'égard du tabac. ORS Ile-de-France, 2002
15. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst* 85 : 457-464, 1993
16. Harris RE, Zang EA, Anderson JI, Wynder EL. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol* 22 : 592-599, 1993
17. Hicks JJ. The strategy behind Florida's truth campaign. *Tobacco control* 10 : 3-5, 2001
18. Hill C, Laplanche A. Tabagisme et mortalité : aspect épidémiologique. *Bull épidémiol hebd n° 22-23*, 98-100, 2003
19. Hill C. L'augmentation du prix de tabac – une mesure de santé publique. *Bull épidémiol hebd n° 22-23*, 105-106, 2003
20. IARC. Report on passive smoking, Lyon 2002
21. Lagrue G. Arrêter de fumer. 1 vol Edit. Odile Jacob, 1998.
22. Landman A, Ling PM, Glantz SA. Tobacco industry youth smoking prevention programs : protecting the industry and hurting tobacco control. *Am J Public Health* 92 : 917-930, 2002
23. Mélihan-Cheinin P, Hirsch A. Effects of smoke free environments, advertising bans and price increases in the tobacco epidemic. (Bolliger CT, Fagerstrom KO eds). *Progress Respir Dis* 28 : 230-246, 1997
24. Mélihan-Cheinin P, Mourouga P, Loiseau S et coll. Enquête sur la valorisation du tabac dans les films à grand succès en France 1982-2001. *Bull épidémiol hebd n° 22-23*, 103-104, 2003
25. Neuman M, Itton A, Glantz S. Tobacco industry strategy for influencing European community tobacco advertising legislation. *Lancet* 359 : 1323-1330, 2002
26. Peterson AV, Kealey KA, Mann SL. Hutchinson smoking prevention project long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention. *J Nat Cancer Inst* 92 : 1979-1991, 2000
27. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1952 : combination of national statistics with two case-control studies. *Brit. Med. J.* : 321 : 323-329, 2000.
28. Sargent JD et coll. Modifying exposure to smoking depicted in movies. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 157 : 643-648, 2003
29. Schnoll RA et coll. Longitudinal predictors of continued tobacco use among patients diagnosed with cancer. *Annals of behavioral medicine*, 25 : 214-22, 2003
30. Schnoll RA et coll. Brief physician-initiated quit-smoking strategies for clinical oncology settings : a trial coordinated by the Eastern cooperative oncology group. *Journal Clin. Oncol.*, 21 : 355-365, 2003
31. Scollo M, Swenor D. Tobacco taxes. *Tobacco control*. 10 : 110-111, 1999
32. Sly DF, Heald GR, Ray S. The Florida truth anti-tobacco media evolution. *Tobacco Control* 10 : 9-15, 2001
33. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffman D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 80 : 382-388, 1997
34. Tickle JJ, Sargent JD, Dalton MA et al. Favorite movie stars, their tobacco use in contemporary movies, and its association with adolescent smoking. *Tobacco control* 10 : 18-22, 2001
35. Tubiana M. Le tabac et la lutte contre le cancer. *Oncologie* 2 : 235-250, 2000
36. Tubiana M, Trédaniel J, Thomas D, et al. Sur le tabagisme passif. *Bull Acad Médecine* 181 : 727-766, 1997
37. Tubiana M. La lutte contre le tabagisme. *Oncologie*, 4, 453-458, 2002.
38. Tubiana M, Legrain M. Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ? *Bull Acad Med* 186 : 447-540, 2002
39. Vessey M et al. Mortality in relation to oral contraception use and cigarette smoking. *Lancet* 362 : 185-91, 2003
40. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *J Am Med Assoc* 143 : 329-336, 1950.

## Impact des traitements de substitution par BHD chez les détenus pharmacodépendants aux opiacés



Anne GALINIER, Yves CAER,  
Noëlle ESCAFFRE,  
Jean-Noël MARZO, Fadi MEROUEH,  
Christine RAYNAUD,  
Jean-Léon RIPERT, Jean-Marie RUIZ.  
CHRU - Marseille  
Centre Pénitentiaire de Marseille  
Les Baumettes

**L**es traitements de substitution sont disponibles en milieu libre depuis de nombreuses années. Depuis 1996, leur impact se retrouve dans la réduction des pratiques à risques d'infection, la réduction des comportements d'usage et l'amélioration de l'insertion économique et sociale. Les avancées du milieu libre se retrouvent au sein des prisons.

### Le cadre légal en milieu pénitentiaire

C'est en avril 1996 que les premières mesures légales de prise en charge médicale pour les patients dépendants aux opiacés en prison sont apparues : autorisation de poursuivre les traitements par méthadone et par BHD initiés à l'extérieur, autorisation d'initier des traitements par BHD "dans la perspective d'une préparation à la sortie".

Puis en décembre 96, autorisation de la primo prescription de méthadone par les médecins des CSST. Enfin, en 2002, autorisation de la primo prescription de méthadone par les médecins hospitaliers.

Les pratiques de substitution en prison sont extrêmement différentes dans les établissements et dépendent à la fois des pratiques médicales et du contexte local. Le Rapport Santé Justice DGS-DHOS SD6B 2002 pointe les diversités des pratiques médicales dans les prisons françaises, le peu de traitements de substitution qui sont mis en œuvre. Le rapport de 2003 présenté lors du IV<sup>ème</sup> Congrès des UCSA à Montpellier par le Docteur Michel LAURENT le confirme ; cependant, une évolution des pratiques est apparue en deux ans avec une augmentation du nombre des substitutions.

### Les substitués sont moins insérés professionnellement

L'étude rapportée ici a été réalisée chez des personnes dépendantes aux opiacés, substituées par BHD ou non substituées, arrivant en milieu carcéral. Cette étude s'est déroulée de décembre 2001 en janvier 2003 sur six sites : Béziers, Marseille-Les Baumettes, Nanterre, Nîmes Villeneuve lès Maguelone et Villepinte. Les promoteurs de l'étude sont : SANBA, Dr A. Galinier, UCSA des Baumettes. et GRVS, C. Raynaud, N. Escaffre, les investigateurs associés sont les Dr F. Meroueh, UCSA de Villeneuve lès Maguelone, Dr Y. Caer, UCSA de Nîmes, Dr J.N Marzo, UCSA de Villepinte et Nanterre. Les données ont été saisies et traitées par Cleansearch. Les données sont recueillies au moyen de questionnaires administrés en face à face. Aucune donnée nominative n'est recueillie. L'anonymat sera garanti au cours du suivi longitudinal grâce à l'utilisation pour chaque évaluation d'un numéro propre à chaque patient inclus. Seul le médecin de l'UCSA possédera la liste de correspondance entre le numéro et le nom du patient.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire le profil médico-social des patients dépendants aux opiacés condamnés, entrant en milieu carcéral qu'ils soient substitués ou non et d'évaluer l'impact sanitaire, psychologique et social du traitement de substitution par BHD (qu'il s'agisse d'une prescription relais ou d'une initiation) sur l'incarcération des patients.

Il s'agit d'une étude quantitative prospective qui s'est déroulé au cours de l'année 2002, sur les personnes dépendantes aux opiacés entrant en milieu carcéral (J0), après deux mois d'incarcération (M2), et quatre mois (M4). Le seul critère d'inclusion est d'être pharmacodépendant aux opiacés, substitué par BHD ou non, à l'entrée en prison. Les questionnaires sont effectués lors de

la visite médicale d'entrée à l'UCSA (J0), à M2 et M4 pour ceux qui n'ont pas été libérés ou transférés. A chaque questionnaire patient est associé un questionnaire médecin. Les données recueillies à M4 n'ont pas pu être analysées en raison du trop faible nombre des présents

La population observée à l'inclusion de l'étude (J0) est constituée de 150 individus. Celle-ci se subdivise en deux groupes : le premier comprend 104 patients substitués par BHD, tandis que le second est composé de 46 patients sevrés au moment de leur entrée en maison d'arrêt. Parmi les patients substitués, 91.3% (95/104) poursuivent un traitement débuté en milieu libre, et 8.7% (9/104) ont bénéficié d'une première prescription de BHD au moment de la visite médicale qui a lieu lors de l'entrée en prison. Les sevrés sont 52% (24/46) à confirmer que leur entrée en maison d'arrêt a donné lieu à un sevrage de l'héroïne, tandis que les autres patients inclus dans ce groupe (48% ; 22/46) déclarent avoir été sevrés d'un traitement de substitution prescrit à l'extérieur.

### La substitution permet un meilleur suivi médical

La population observée après deux mois d'incarcération (M2) est constituée de 62% (93/150) des patients inclus. Il s'agit de 65% (67/104) des patients substitués, et de 57% (26/46) des patients sevrés. La comparaison des données démographiques et sociales à l'inclusion du groupe substitution et du groupe sevrage montre que leur profil est presque similaire. En effet, aucune différence significative n'oppose les deux groupes (substitution versus sevrage) en ce qui concerne l'âge (31,5 [19-50] vs 30,2 [18-45]), le sexe (100% vs 94%), la vie en couple avant l'incarcération (38% vs 26%), le fait d'avoir des enfants (44% vs 48%), d'être diplômé (52% vs 67%) ou d'avoir un logement stable (77% vs 76%). De même, le sentiment de pouvoir compter sur son entourage en cas de problème est identique dans les deux groupes étudiés, qu'il s'agisse du soutien de la famille (60% vs 52%), de leur réseau amical (34% vs 43%) ou du soutien d'un professionnel -par exemple un médecin, une assistante sociale, un psychologue...- (61% vs 47%). Cependant, l'insertion professionnelle distingue nettement les deux groupes étudiés : les données recueillies montrent que les patients qui bénéficient d'un traitement de substitution déclarent significativement moins souvent que les autres une activité professionnelle récente (43% ; 45/104 vs 63% ; 29/46 - p = 0,03).

Concernant la situation pénale des patients inclus, on observe que près de la moitié sont uniquement prévenus (42% vs 41%), pendant que les autres purgent une condamnation (58% vs 59%). Les plus nombreux sont récidivistes, et une minorité seulement connaît sa première incarcération (14% vs 20%). Parmi les récidivistes, le nombre moyen d'incarcération - sans compter l'incarcération en cours - apparaît significativement plus important dans le groupe substitution que dans le groupe sevrage (6,4 [1-21] vs 4,1 [1-16] ; p = 0,01). Le passif pénal plus lourd des patients substitués se confirme à l'examen du nombre d'individus qui ont connu leur première incarcération après l'âge de

25 ans : ils ne sont que 16% (16/99) chez les substitués contre 39% (18/46) chez les sevrés (p = 0,003).

Avant leur incarcération, les patients substitués bénéficiaient plus souvent que les sevrés d'un suivi médical (93% ; 97/104 vs 63% ; 29/46 - p = 0,0001). Ils sont moins d'un sur dix à connaître leur contamination par le virus VIH (9% vs 6%), mais sont plus d'un tiers à savoir qu'ils sont porteurs du virus de l'hépatite C (48% vs 33%). Les dépistages sérologiques déjà effectués au moment de l'entrée en prison pour ces maladies infectieuses permettent de différencier les deux groupes. Le dépistage du VIH au cours de la vie a été plus fréquemment pratiqué chez les patients substitués que chez les autres (96% ; 100/104 vs 85% ; 39/46 - p = 0,04), comme celui de l'hépatite C (96% ; 99/103 vs 83% ; 38/46 - p = 0,005). Chez ceux qui se sont révélés séronégatifs, le dépistage du VIH a été réalisé il y a moins d'un an pour 73% (64/88) des patients appartenant au groupe substitution, contre 50% (15/30) chez ceux qui ont subi un sevrage au moment de leur incarcération (p = 0,02). Par contre, le dépistage de moins d'un an chez ceux qui se sont révélés séronégatifs au VHC ne permet pas de différencier les deux groupes observés (70% vs 65%).

### Plus forte consommation de substances psychoactives dans le groupe substitué

La consommation de médicaments psychotropes différencie également les deux groupes étudiés : la prise, au cours de la semaine qui précède la mise en détention, de traitements anxiolytiques, neuroleptiques, à base de benzodiazépines ou d'antidépresseurs, prescrits ou non prescrits, concerne 93% (93/100) du groupe substitution et 64% (29/45) du groupe sevrage (p = 0,0001). Parmi les produits psychoactifs consommés avant l'incarcération, seule la consommation d'héroïne différencie les deux groupes étudiés : la consommation de ce produit au moins une fois au cours des trente derniers jours avant l'incarcération concerne 22% (22/102) des patients substitués (parmi lesquels 9 ne bénéficiaient pas de traitement de substitution avant l'incarcération) contre 43% (20/46) chez les sevrés (p = 0,006). La consommation régulière de l'héroïne au cours du mois précédent la détention (au moins plusieurs fois par semaine) est déclarée par 24% (23/97) des patients substitués et 43% (18/42) des patients qui ont été sevrés (p = 0,02). Les autres produits consommés ne permettent pas de différencier les deux groupes observés, comme le montre le tableau 2. Il en est de même pour l'âge moyen à la première consommation d'héroïne (19,7 vs 20,7) ou les tentatives de sevrage au cours de la vie (86% vs 74%, p = 0,06 ; nombre moyen de tentatives : 4,4 vs 3,5). Des études antérieures montrent que 32 % des UDVI avant l'incarcération « injectent » en prisons.

Nous avons interrogé la cohorte de personnes substituées sur leurs pratiques en prison :

- 98% (65/66) déclarent prendre quotidiennement leur traitement de substitution,
- 94% (61/65) déclarent le prendre toujours ou le plus souvent par voie sublinguale,

- 2% (1/65) déclarent avoir au moins une fois consommé son traitement par voie injectable,
- 24% (16/67) déclarent avoir au moins une fois consommé leur traitement par voie nasale.

Au cours des 30 derniers jours, les sevrés ont principalement injecté de l'héroïne (73%) et les substitués leur traitement de substitution (53%). La cocaïne est le second produit le plus injecté dans les 2 groupes.

Les deux groupes observés ne se différencient pas en termes de problèmes de santé au cours de l'incarcération (crises d'angoisse, troubles du sommeil, pensées suicidaires, état dépressif...) ni en termes de conflits au cours de l'incarcération (problèmes avec les co-détenus, avec les surveillants, enfermement au cachot), pas plus qu'en termes de soutien social au cours de l'incarcération (famille, avocat, codétenus, surveillants, professionnels de santé) ou de situation sociale au cours de l'incarcération (revenus durant l'incarcération, stage d'insertion, activités de loisirs)

## Analyse multivariée (substitution- versus sevrage) (N = 115)

L'application d'une régression logistique multivariée sur l'ensemble des données qui ont été recueillies permet de montrer, que certaines variables différencient strictement les deux groupes étudiés dès leur entrée en détention.

Variable	Référence	Odds Ratio [IC]	P
Antécédents de sevrage	Oui Vs Non	6,1 [1,8 – 20,3]	0,003
Prise de psychotropes 7 jours avant l'incarcération	Oui Vs Non	5,1 [1,2 – 21,4]	0,03
Absence de suivi médical avant l'incarcération	Oui Vs Non	4,6 [1,3 – 16,5]	0,02
Nombre d'incarcérations précédentes	Supérieur à 3 vs inférieur à 3	3,2 [1,2 – 8,8]	0,02

L'étude n'a pas permis de montrer de différence probante entre le déroulement de l'incarcération des patients sevrés et des patients substitués. Par contre, l'étude montre que les patients substitués ont un profil spécifique au regard de celui des sevrés :

- les substitués ont un passif toxicomane plus important (tentatives de sevrage, expérience de l'injection, médicaments psychotropes consommés)
- les substitués ont un passif pénal plus important (nombre d'incarcérations, âge à la première incarcération)
- les substitués sont moins insérés professionnellement
- les substitués bénéficient plus souvent d'un suivi médical.

## UN DIMANCHE à la CAMPAGNE 4



# La carbamazépine dans le traitement du sevrage aux benzodiazépines



**M. COEN**

Interne de spécialité, service de psychiatrie  
G32 du Dr Révillion, Centre Psychothérapique  
rue Victor Hornez, 59880 Saint Saulve

**J.J. REVILLION**

Interne de spécialité, service de psychiatrie

**D**es études statistiques récentes sur la consommation médicamenteuse des Français révèlent une surconsommation de psychotropes, et notamment de benzodiazépines (BZD), jusqu'à trois fois supérieure à celle d'autres pays européens (1).

Ces substances, souvent prescrites de manière chronique, entraînent, du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques intrinsèques, une dépendance à l'origine d'un syndrome de sevrage, invalidant et anxiogène. Disposer d'une technique de sevrage sûre, rapide et efficace est d'une importance capitale pour améliorer le confort des usagers, faciliter le travail des équipes soignantes, et permettre une prescription ultérieure en toute confiance.

Cet article expose, à travers des données bibliographiques et cliniques, l'intérêt de la carbamazépine dans le sevrage aux BZD.

## La consommation de benzodiazépines, épidémiologie, indications thérapeutiques

Les premières BZD sont apparues dans les années 60 et leur prescription a été très rapidement croissante. En 1997, 7.9% des Français âgés de plus de 15 ans ont consommé un anxiolytique(1). Cette consommation augmente avec l'âge. Un rapport de l'Inserm réalisé en 1997 chez des personnes âgées de plus de 65 ans, retrouve une prescription de BZD chez 32% des sujets vivant à domicile et 43% de ceux vivant en institution ; dans un cas sur cinq, il s'agit d'un usage chronique. Les indications des BZD sont les troubles anxieux, les troubles du sommeil, le traitement préventif du syndrome de sevrage alcoolique. Elles sont plus rarement utilisées pour leurs propriétés myorelaxantes. La prescription est légalement limitée à 12 semaines maximum. La fréquence des pathologies sus-citées, ainsi que l'efficacité et la relative sécurité d'emploi des BZD expliquent cette surconsommation assortie d'une fréquente automédication.

En dehors de leurs indications thérapeutiques, les BZD peuvent être détournées de leur usage par des patients qui en recherchent les effets sédatifs et euphorisants (poly-médication ou poly-toxicomanie souvent associée). L'utilisation des BZD, comme d'autres substances psycho-actives, devient un problème lorsqu'il y a abus ou dépendance. On entre alors dans le champs des addictions.

## De l'abus à la dépendance

L'abus survient préférentiellement chez des patients aux antécédents de dépendance aux substances psycho-actives. Il se caractérise par un mode d'utilisation inadéquat d'une substance, de manière répétée, avec une perte de contrôle progressive, en dépit des éventuelles répercussions sur la santé, l'organisation familiale ou la vie professionnelle. Des conséquences judiciaires sont possibles (par exemple pour des conduites délictueuses commises sous l'emprise des médicaments, avec souvent une amnésie secondaire).

Le problème de la dépendance aux benzodiazépines a été mis en évidence très rapidement après leur commercialisation. Dès 1961, Hollister et al. publie 11 cas de patients traités depuis plusieurs mois et présentant des syndromes de privation lors d'un sevrage sous placebo (3). Cette observation concernait des patients recevant de fortes doses de BZD et n'a pas eu de conséquences immédiates sur le développement de cette nouvelle classe thérapeutique. Au début des années 80, plusieurs chercheurs se sont intéressés au problème de la dépendance, en publiant des études polémiques et largement diffusées dans le grand public (en 1989, un article de Science et Vie titrait « Les Français camés aux benzodiazépines » ! ) (4).

La définition de la dépendance aux benzodiazépines, notion largement débattue dans la littérature, recouvre des entités cliniques différentes dont l'évaluation épidémiologique est difficile. Le consensus actuel est que la plupart des patients, dans le cadre d'une consommation chronique (> 6 semaines) de BZD, même à dose modérée, vont développer une dépendance iatrogénique et physiologique. Le DSM4 propose des critères diagnostiques non spécifiques de dépendance aux substances psychoactives : tolérance, syndrome de sevrage, poursuite de la consommation en dépit des risques encourus, « craving », etc...

La dépendance comprend deux dimensions : physique (tolérance ou syndrome de sevrage) et psychique (attachement subjectif du patient à son traitement)

Les symptômes pouvant survenir à l'arrêt d'un traitement prolongé aux BZD sont :

- Le rebond : manifestation la plus précoce (heures ou jours suivant l'arrêt), qualitativement équivalent aux symptômes initiaux, mais d'une intensité moindre, et de durée brève.
- La récurrence : réapparition plus tardive et progressive des symptômes initiaux
- Un syndrome de sevrage vrai associé à une dépendance aux BZD ; apparition de nouveaux symptômes se surajoutant aux symptômes initiaux. Les manifestations cliniques et la sévérité sont variables. Le délai d'apparition dépend de la molécule utilisée, de la dose consommée et du mode de sevrage.

## Le syndrome de sevrage (sds)

Selon les études, on retrouve une prévalence de 39 à 90%, avec une moyenne à 57% (7), cette variabilité s'expliquant par les différentes méthodes de sevrage utilisées, les critères d'inclusion et la taille des cohortes (8).

Plusieurs échelles d'évaluation ont été proposées (PWC : Physician Withdrawal Checklist (5) ; échelle de Tyrer et al (6)) qui permettent de distinguer le sds d'un simple rebond anxieux ou d'une réapparition du trouble antérieur.

Ces échelles comprennent des signes généraux fréquents mais peu spécifiques comme :

- Agitation psychomotrice, anxiété, nervosité, troubles du sommeil, troubles digestifs, tremblements des mains, céphalées, asthénie ;

et des signes spécifiques plus rares :

- et des signes spécifiques plus rares :
- Perturbation des perceptions (possibilité d'hallucinations ou d'illusions transitoires visuelles, tactiles, auditives), sensation de goût métallique, hyperosmie, photophobie, sensation de dépersonnalisation, crises convulsives, plus rarement, réaction paranoïde.

La demi-vie de la molécule n'intervient pas dans la fréquence de survenue du sds mais dans son délai d'apparition et son intensité (2 jours en moyenne pour les BZD de demi-vie courte ; 4 à 7 jours pour des BZD de demi-vie longue, avec des manifestations moins sévères mais plus durables) (9). Les autres facteurs de sévérité sont une posologie élevée, l'ancienneté de la consommation, des antécédents de dépendance à d'autres substances psychoactives.

De manière schématique, on pourra distinguer 2 types de dépendance et donc de sds, selon le profil de l'utilisateur :

- Dépendance « physiologique » : survenant dans un cadre thérapeutique, sans abus. Elle se révélera lors des tentatives d'interruption ou de diminution du traitement ; elle amènera à discuter d'autres classes thérapeutiques pour traiter la pathologie initiale .
- Dépendance plus large, « aux substances psychoactives » : souvent précédée d'une consommation abusive, chez des patients ayant des conduites addictives. Le sevrage pourra servir de point de départ à une prise en charge de ces conduites.

L'interruption du traitement par BZD sera proposée par le médecin, après disparition du symptôme initial, devant la survenue d'effets indésirables ou chez des patients dépendants en demande de cure de sevrage. Au niveau pharmacologique, plusieurs molécules ont été utilisées, avec des succès variables : la clonidine, sur la base de son efficacité dans le traitement du syndrome de sevrage aux opiacés et pour ses propriétés anxiolytiques, la buspirone, la tianeptine (10) ; et plus récemment les anti-convulsivants, déjà utilisés dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique : la carbamazépine et le valproate de sodium. L'efficacité de la carbamazépine a d'abord été rapportée chez des patients ayant des attaques de panique et ne parvenant pas à arrêter leur traitement par alprazolam (11). Par la suite, de nombreuses études cliniques ont démontré qu'il autorisait un sevrage brutal aux BZD, en réduisant de manière significative les symptômes du sevrage (12, 13, 14). Jusqu'à ces dernières années, un sevrage progressif était préconisé, avec une décroissance hebdomadaire par paliers de 25 % de la dose initiale. Ce protocole, certes efficace, demeure insatisfaisant sur plusieurs points :

- difficulté pour les équipes soignantes de diminuer progressivement une substance pour laquelle des patients ont une forte appétence (source de longues négociations envahissant le contenu des entretiens et parfois même de conflits) ;
- risque de générer des tensions, échanges et autres trafics entre patients en administrant des BZD à certains d'entre eux, dans des services spécialisés où la prescription en est généralement restreinte.

L'apparition de BZD à courte durée de vie, à haut potentiel d'action et largement diffusées, a rendu nécessaire le développement d'un traitement plus efficace, rapide et utilisable en hospitalisation brève ou en ambulatoire .

## En pratique, l'expérience valencienne

La carbamazépine est utilisée depuis plusieurs années pour des sevrages brutaux aux BZD par l'équipe médicale du PATS (pôle d'activité toxicomanie Sida) dépendant du Centre Hospitalier de Valenciennes. La survenue de crises convulsives généralisées, d'apparition retardée (48 heures), chez des patients héroïnomanes effectuant une cure de sevrage aux opiacés avait vite attiré l'attention sur la fréquence des co-dépendances aux BZD dans cette population et sur la nécessité d'en prévenir les sds. La recherche d'un traitement anti-convulsivant n'appartenant pas à la classe des BZD avait amené à la carbamazépine dont les propriétés également normothymiques paraissaient à priori intéressantes. Elle a donc été prescrite dès lors qu'une consommation abusive de BZD (recherchée systématiquement) était évoquée. Son efficacité a très vite été observée, avec une disparition des crises convulsives et une nette diminution des autres signes de sevrage. De 1981 à 2002, les cures se sont déroulées dans une unité de psychiatrie générale. En 1995, 60 cures de sevrage (toutes substances confondues) ont été réalisées ; il s'agissait le plus souvent de polytoxicomanies et 50 % des patients étaient dépendants aux BZD. L'utilisation du protocole incluant la carbamazépine a permis de bonnes conditions de sevrage. En décembre 2002, à l'initiative des psychiatres du secteur G32 ( Dr Courouble et Dr Révillion), une unité spécialisée dans la prise en charge des personnes présentant des conduites addictives a été créée : l'Unité de Traitement des Dépendances (UTD) située dans l'enceinte du Centre Hospitalier général. L'admission à l'UTD est conditionnée à un entretien de pré-accueil et à l'acceptation du contrat de soin. Pour une cure de sevrage aux BZD, la durée d'hospitalisation est de 10 jours. Un protocole médicamenteux est instauré qui comprend : carbamazépine LP 200 : 1 comprimé matin et soir et, en cas de troubles du sommeil associé, alimémazine 60 gouttes au coucher. Ce protocole est complété en cas de sevrage simultané à d'autres substances créant des dépendances. Des entretiens et des activités thérapeutiques sont proposés au patient par l'équipe pluridisciplinaire (psychiatres, psychologue, infirmiers, kinésithérapeute, assistante sociale). A l'issue des 10 jours d'hospitalisation, le sevrage est réalisé et le traitement par la carbamazépine est arrêté.

Au travers des différentes études épidémiologiques, il ressort une surconsommation chronique de BZD en France, associée à de fréquents phénomènes de dépendance. L'efficacité des BZD et leur souplesse d'utilisation expliquent la persistance de ces prescriptions malgré la connaissance des risques encourus pour les patients. Dans le traitement du sevrage aux BZD, la carbamazépine, en permettant un arrêt brutal, présente de nombreux avantages : pourcentage de succès élevé, effets indésirables absents ou mineurs, durée d'hospitalisation plus brève que pour un sevrage progressif, protocole utilisable en ambulatoire. De plus, il n'entraîne pas de toxicomanie et son usage ne peut pas être détourné, même par addition à d'autres substances. Le seul réel inconvénient de cette molécule est l'altération possible du bilan hépa-

tique qui peut perturber le diagnostic ou le suivi d'une hépatite virale, pathologie relativement fréquente chez les patients polytoxicomanes. L'existence d'un traitement efficace de sevrage aux BZD ne doit pas faire oublier les risques en terme de santé publique liés à cette surconsommation de psychotropes. Il paraît essentiel, comme le préconise Zarifian (15), d'améliorer la formation médicale concernant la prescription de ces molécules. L'information du grand public sur la nocivité potentielle des BZD consommées au long cours, les dangers de l'automédication et la nécessité de respecter les durées de prescription est tout aussi importante

## Références :

- 1- Rapport de l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments, 1997]
- 2- A.Fourrier, L.Letenneur, J-F Dartigues, B.Begaud, « consommation de médicaments psychotropes chez le sujet âgé »1997, rapport Inserm.
- 3- LE.Hollister, FP.Mottzenbecker, RO.Degan, Withdrawal reactions from chlordiazepoxide. *Psychopharmacologia* 1961 ; 2 : 63-8
- 4- J.Denis-Lempereur Les français « camés » aux BZD. *Sciences Vie* 1989 ; 856 : 30-43]
- 5- K.Rickels, E.Schweizer, G.Case, et al. Long term use of benzodiazépines. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 899-907
- 6- P.Tyrer, The benzodiazepine post withdrawal syndrome. *Stress Med* 1991 ; 7 : 1-2
- 7- P.Hardy ; Prévalence de la dépendance aux BZD in : Les nouvelles addictions. Venisse JL. Ed .Paris : Masson, 1991 :162-3
- 8- A.Pelissolo, J-C.Bisserbe Dépendance aux BZD, aspects cliniques et biologiques ; *L'Encephale*,1994 ;XX :147-57
- 9- KG.Power, DW.Jerom, RJ.Simpson et al .controlled study of withdrawal symptoms and rebound anxiety after six weeks course of diazepam for generalized anxiety. *Br Med J* 1985 ;290 :1246-8
- 10- J.Kornowski The comparison of Tianeptine and Carbamazepine in BZD withdrawal symptoms, *Psychiatr Pol*,2002Nov-Dec :36(6 suppl) :311-8
- 11- E.Klein,TW.Uhde, R.M Post Preliminary evidence for the utility of Carbamazepine in BZD withdrawal *Am J Psy* 1986 143 ; 235-6
- 12- KP.Pages, RK.Ries Use of anticonvulsivants in BZD withdrawal *Am j Addict* 1998 summer ;7(3) :198-204
- 13- D.Garcia- Borreguero, T.Bronisch, S.Apelt, A.Yassouridis, HM.Emrich, Treatment of BZD withdrawal symptoms with carbamazepine, *Eur Arch Psychiatrie Clin Neurosci* (1991) 241 ;145-150
- 14- E.Schweizer, K.Rickels, WG.Case, DJ.Greenblatt, Carbamazepine treatment in patients discontinuing long term BZD therapy, *Arch Gen Psychiatrie*, vol 48, may 1991 :448-52
- 15- E.Zarifian «Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France», mars 1996, rapport Inserm



## LES REVUES.

## Hépatites

**La lettre de l'hépatogastroentérologue, n°1, vol. VII**, janvier-février 2004 : deuxième partie des « Données actuelles en hépatogastroentérologie 2003 » dans lesquelles on trouve, entre autres, deux articles au sujet du VHB : « Hépatite B : la problématique de l'ADN superenroulé » par F. Zoulim (Lyon), et « VHB et résistance à la lamivudine : implications cliniques et thérapeutiques ». On s'abonne auprès d'EDIMARK, 62-64 rue Jean Jaurès, 92800 Puteaux, téléphone : 01 41 45 80 00, fax : 01 41 45 80 25, contacts@vivactis-media.com

**Réseaux hépatites n°29**, décembre 2003 : « Vaccination contre le VHB : recommandations de la réunion française de consensus 2003, Anaes-Inserm », « Hépatite C chez les usagers de drogues : bilan et perspectives pour la prévention » par Julien Emmanuelli, Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, « Bithérapie anti-VHC : efficacité et compliance comparables chez les UDIV et les non UDIV », « Valeur prédictive de la réponse précoce à la bithérapie anti-VHC : effet sur l'observance » par Patrice Couzigou et Xavier Arnoz, Pessac et, enfin « L'hépatite C chronique n'a plus systématiquement besoin de faire sa preuve histologique pour bénéficier de la bithérapie ». Il convient de lire et de s'abonner à Réseaux hépatites, ATP Egora, 33 rue Poncelet, 75017 Paris, téléphone : 01 56 66 58 58, fax : 01 56 66 57 67. alain.trebucq@egora.fr

## Sida

**Combat face au sida n° 34**, décembre 2003 : « Qui veut faire la guerre au sida ? » : 40 millions de personnes infectées, 5 millions de nouvelles contaminations en 2003, 8 300 décès par jour, texte intégral du rapport ONUSIDA 2003, cartographie de l'épidémie. Un numéro à conserver ! Contact : Gilles Alfonsi, 06 18 06 17 17. Combat face au sida, 2 rue Edouard Vaillant, 93200 Saint Denis, téléphone : 01 42 43 77 21, fax : 01 42 43 77 29, combat@vih.org

**Transversal n°18**, février-mars 2004 : le journal des acteurs de la lutte contre le sida, une publication d'Ensemble Contre le Sida, avec des articles sur divers thèmes comme « Maintenir la vigilance sur la prévention » ou « Les réseaux de soins : une alternative à l'institutionnalisation ». On s'abonne à Transversal, 228 rue du Faubourg Saint Martin, 75010 Paris. Fax : 01 53 26 45 75, mail : transversal@wanadoo.fr.

## Addictions

**Drugnet europe, le journal de l'OEDT n°5**, novembre-décembre-2003 publie les rapports annuels 2003 de l'OEDT qui tirent la

sonnette d'alarme sur la consommation excessive d'alcool et la consommation élevée de drogues parmi les jeunes et les personnes vulnérables. 23-25 rua da Cruz de Santa Apolonia, PT-1149-045 Lisbonne, Portugal. Téléphone : 00 351 21 811 3000, fax : 00 351 21 813 1711.

**Heroin Addiction and Related Clinical Problems n°3, Vol 5**, décembre 2003, le journal officiel d'Icro Maremmani et Marc Reisinger. Excellent cru avec un article d'I. Maremmani et M. Pacini « Comprendre la pathogénèse des addictions pour mettre en place une intervention pharmacologique correcte ». Contact : Icro Maremmani, Département de Psychiatrie, Université de Pise, 67 Via Roma, 56100 Pise, Italie, tél : ++39 050 835429, fax : ++ 39 050 21581, aucns.onlus@inwind.it.

**Impact Médecine n°66**, 6 février 2004 : dans la rubrique « Le bon usage », un dossier écrit par Anne Borgne, CH Jean Verdier à Bondy, est présenté par Christine Fallet : « Les médicaments d'aide au sevrage tabagique » : le choix des traitements du sevrage tabagique est très large. Il est ainsi possible de proposer une solution personnalisée à chaque fumeur. **Dans le n°67**, 13 février 2004, un article d'Aurore Dohy « Tabac : les demandes de sevrage affluent chez le généraliste ; pour répondre à ces demandes, le généraliste mise tout sur la relation de confiance avec le patient. Une solide formation en tabacologie reste un atout » ; cet article est accompagné d'un complément bienvenu « Les patchs bientôt remboursés ? ». Impact médecine, 1 rue Paul Cézanne, 75375 Paris cedex 08, téléphone : 01 53 93 36 00.

**La Revue du Praticien Médecine Générale**, décembre 2003 : Alcoologie en pratique quotidienne : rompre le cercle vicieux. Réédition d'articles publiés dans la revue. La Revue du Praticien, 2 Cité Paradis, 75010 Paris, téléphone : 01 55 33 68 00, fax : 01 55 33 68 15, rdpmg@jbbssante.fr

**Prospective Jeunesse. Les cahiers. Vol 8, n°4, cahier 29**, 4<sup>e</sup> trimestre 2003 : « A l'école des jeunes ». On s'abonne auprès de Prospective Jeunesse, 27 rue Mercelis, B-1050 Bruxelles, tél : 00 32 2 512 17 66, fax : 00 32 2 513 24 02, cahiers@prospective-jeunesse.be.

**Tendances, le journal de l'OFDT n°33**, décembre 2003 : « Recherche de l'alcoolémie dans les accidents corporels de la route et indicateurs d'alcoolisation ». OFDT, 105 rue Lafayette, 75010 Paris, téléphone : 01 53 20 16 16.

## Divers

**Journal of Preventive Medicine 2003 volume 11 (1)** : le trimestriel de l'Institut de Santé Publique, IASI, Roumanie. Un excellent journal de santé publique. On s'abonne en écrivant

14, V. Babes Street, 6600 Iasi, Roumanie ; fax : 032-210399.

**TLM n°54**, décembre 2003, janvier-mars 2004 : un spécial TLM : « Jean François Mattei donne le coup d'envoi de la FMC obligatoire » en plus de tous les programmes FMC. Un outil indispensable. TLM, revue trimestrielle éditée par ARNICA, 123 boulevard Diderot, 75012 Paris. Téléphone : 01 40 29 87 87, fax : 01 42 71 86 85, tlm@magic.fr



## LES CONGRES, COLLOQUES ET REUNIONS.

**2004 : Séminaires de la SFA. Enseignement et FMC en alcoologie, Hôtel Mercure Paris Bercy, 77 rue de Bercy, 75012 Paris.** Calendrier, renseignements, inscriptions : PRINCEPS/SFA, 64 avenue du Général de Gaulle, 92130 Issy les Moulineaux. Téléphone : 06 62 19 72 15, fax : 01 40 95 72 15 princeps.m-auge@wanadoo.fr

**2004-2005 : DESU Toxicomanies : drogues, alcool, tabac et autres addictions (niveau bac+4), Service de formation permanente Paris8, Université Vincennes-Saint Denis. Centre Universitaire de Thérapie Familiale, 91 rue Saint Lazare, 75009 Paris.** Renseignements et dossier d'inscription : www.fp.univ-paris8.fr

**29-30 avril 2004 : 6° Congrès Francophone d'Addictologie : Médecine et addictions. Peut-on intervenir de façon précoce et efficace ? Maison de la Mutualité, 24 Rue Saint Victor, 75005 Paris.** Organisation : M. Reynaud, D. Bailly, J-L Venisse, Princeps Editions, 64 Avenue du Général de Gaulle, 92130 Issy les Moulineaux ; téléphone : 01 46 38 24 14, fax : 01 40 95 72 15, princeps.m-auge@wanadoo.fr

**29 mai 2004 : IVème Journée d'Hépatologie du Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse – Villejuif.** Organisateur : Professeur Didier Samuel. Hôtel Sofitel Porte de Sèvres. Inscription : BCA, 6 bd. du Général Leclerc, 92115 Clichy Cédex ; fax : 01 41 06 67 79 ; inscription en ligne : www.b-c-a.fr/jhbh

**2-6 juin 2004 : 6th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Washington.** Téléphone : 00 1 334 635 2205, fax : 00 1 334 625 4435, curcur@email.msn.com

**3-4 juin 2004 : Les 6° entretiens de nutrition de l'Institut Pasteur de Lille. Institut Pasteur, 1 rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex.** Le 3 juin, nutrition et diabète, le 4 juin, vin, bière, alcool. Organisation : Docteur Jean Michel Lecerf, contact : Marie Françoise Tahon, tél. 03 20 87 71 88, fax. 03 20 87 72 96, Marie-Francoise.Tahon@pasteur-lille.fr

**6 juin 2004 : Un Dimanche à la Campagne, session de for-**

**mation hépatites C / toxicomanies PACA.** Les Moulins, Ramatuelle. Renseignements et inscription : SETHS.

**9-11 juin 2004 : 50ème Congrès de Médecine Interne, Bruges : le congrès du XXVème anniversaire de la Société Nationale Française de Médecine Interne.** Renseignements : Secrétariat Général de la SNFMI, Service de Médecine Interne, Professeur Bernard Devulder, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille, 59037 Lille Cedex ; téléphone : 03 20 44 50 44, fax : 03 20 88 21 21 ; bdevulder@univ-lille2.fr

**1-3 juillet 2004 : Congrès de santé publique 2004 : « Santé publique : entre expertise et solidarités », Palais des Congrès, Lyon.** Envoyez vos propositions de communication à congres@sfsp.info ; contacts : Daniel Oberlé, SFSP, BP 7, 54501 Vandoeuvre lès Nancy, téléphone : 03 83 44 39 17, fax : 03 83 44 37 76

**16-23 juillet 2004 : Gastroenterology – 5th Annual Conference, Stockholm.** Fax : 604 683 9186, attn : Teisha, tfocen@galileo.ca

**23 septembre 2004 : 7èmes Rencontres de l'U.S.I.D., Faculté de droit de Douai.** Thème : Addictions et créations. Renseignements et inscriptions : secrétariat de l'U.S.I.D., 91 rue du Président Maurice Wagon, 59500 Douai, téléphone : 03 27 97 67 94, fax : 03 27 98 01 71, www.christian.colbeaux@ch-douai.fr

**25-30 septembre 2004 : UEGW Prague 2004.** Organisation : UEGF ; téléphone : 00 420 284 001 444, fax : 00 420 284 001 448, ueqw2004@guarabf.cz



## LIVRES

**ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES, SANTE PUBLIQUE ? PREVENTION DES CONDUITES DOPANTES, sous la direction de Patrick AEBERHARD et Pierre-Henri BRECHAT,** préface de Bernard Kouchner, avant propos de Jean François Mattéi. Editions ENSP, téléphone : 02 99 54 90 98, fax ; 02 99 54 22 84, editions@ensp.fr

Pour la première fois en France, cet ouvrage fait le point sur les avantages des activités physiques et sportives (APS) pour la santé et sur les risques (traumatisme, conduites dopantes, voire addictives) qui leur sont liés. Ses auteurs proposent le développement complémentaire, à côté de l'activité des 6 500 sportifs de haut niveau, d'une politique de promotion de la santé par les APS incluant la prévention des conduites dopantes, notamment chez les jeunes, et la réduction des inégalités sociales de santé. Les APS pourraient ainsi bénéficier aux 30 millions de personnes qui les pratiqueraient pendant leurs loisirs et aux 200 000 personnes qui les utiliseraient en réadaptation.

**LES DROGUES et LES DEPENDANCES en 200 QUESTIONS** : pour en améliorer l'évaluation, la prise en charge et le traitement, prévenir les différentes dépendances au tabac, à l'alcool, aux médicaments... par François Hervé, avec la collaboration d'Alain Morel. Editions De Vecchi, 52 rue Montmartre, 75002 Paris.

**LES JEUNES SUICIDANTS à l'HOPITAL** par Marie CHOQUET et Virginie GRANBOULAN, à l'initiative de la Fondation de France. Cet ouvrage est le résultat d'une enquête effectuée dans neuf centres hospitaliers auprès de 582 jeunes âgés de 12 à 24 ans et hospitalisés après une tentative de suicide. Il permet de mieux les connaître (contrairement aux idées reçues, ils ressemblent aux autres jeunes) et il évalue la prise en charge à l'hôpital et son influence sur l'évolution des jeunes. A noter que les tentatives de suicide non suivies de décès ont diminué dans les pays européens sauf en France où elles ont augmenté. Editions EDK, 10 Villa d'Orléans, 75014 Paris, téléphone : 01 53 91 06 06, edk@edk.fr

**LE TABAC en 200 QUESTIONS** : vaincre la dépendance, les traitements les plus actuels, les différentes méthodes pour arrêter de fumer par Béatrice Le Maître ; préface de Maurice Tubiana. Editions De Vecchi, 52 rue Montmartre, 75002 Paris.

**TOXICODÉPENDANCE ; problèmes somatiques courants, de COROMA** (Collège Romand de Médecine de l'Addiction). Editeurs : Médecine et Hygiène, Département Livres, 46 Chemin de la Mousse, 1225 Chêne Bogerues/Genève, Suisse, livres@medecinehygiene.ch

Préfacé par notre ami, Jacques Besson, médecin chef de la Division d'abus de substances, CHUV, Lausanne, ce livre se penche sur les problèmes somatiques liés à l'abus de substance. Problèmes mal connus bien que la personne toxicodépendante présente fréquemment des maladies ou des symptômes somatiques.

Cet ouvrage offre une synthèse des connaissances actuelles avec l'expérience « du terrain » de médecins spécialisés dans le domaine de la toxicodépendance et donne au médecin de premier recours une approche concrète et centrée sur les problèmes somatiques courants rencontrés parmi ces patients.

**A ne pas rater !**



**SERVICES, CAMPAGNES et RESEAUX**

**D.E.S.C. d'Addictologie.** Première session : 10, 11 et 12 décembre 2003 dans la Salle de conférences du Service des Professeurs Loo et Olié, Hôpital Sainte Anne, 75014 Paris. Inscriptions : auprès de la Faculté de Médecine d'origine de chaque étudiant, au secrétariat du 3<sup>e</sup> cycle. Ce diplôme complémentaire est destiné aux internes en cours de DES ou aux spécialistes titulaires des DES suivants : hépato-gastroentérologie, médecine interne, médecine

du travail, neurologie, psychiatrie, santé publique. Renseignements auprès du collège des coordonnateurs : 04 66 68 31 83 (JL Balmès) ou 01 45 59 30 87 (M. Reynaud).

**DROGUES ALCOOL TABAC INFO SERVICE : Allô le 113**  
Il faut se procurer les nouveaux documents Drogues Alcool Tabac Info Service et les commander auprès de DATIS Diffusion, BP 90, 75961 PARIS CEDEX 20, téléphone : 01 43 66 84 30, fax : 01 43 66 78 60. Le 113. 24h/24, anonyme et gratuit. Son site : [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr)

**FORMATIONS de l'i.r.e.m.a.** : au programme 2004, ADDICTIONS : dépendances avec usage de substances toxiques (alcool, drogues, tabac, médicaments) et autres conduites à risques : les vendredi 23 et samedi 24 janvier 2004, une session « L'éthique dans la clinique des addictions » se déroulera dans une salle réservée par l'Association Notre Dame des Champs, 92bis boulevard du Montparnasse, 75014 Paris. Programme complet et conditions disponibles à l'i.r.e.m.a, 10 Boulevard de Strasbourg, 75010 Paris ; téléphone : 01 42 40 68 00, fax : 01 53 19 92 46, irema@irema.net

**RESO : ENCORE UNE ASSOCIATION QUI FERME SES PORTES ! RESO aidait les personnes en difficulté ; il n'y a plus de moyens financiers suffisants pour assurer son fonctionnement.**

**L'ASSOCIATION EST DISSOUE, LES PAUVRES TRINQUENT.**

