Tome 198 — Octobre — N° 7 2014

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel
et Daniel Couturier, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du Chaffaut

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

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel
et Daniel Couturier, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du Chaffaut

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

sommaire

Éloge de Jacques Polonovski (1920-2013)

1275 Étienne-Émile Baulieu

Séance dédiée aux addictions

1281 Introduction
Michel Lejoyeux

Communications

1283 Comment le cerveau motive le comportement : du circuit de la récompense au système des valeurs
Mathias Pessiglione

1297 Addictions comportementales dans la maladie de Parkinson
Behavioral addiction in Parkinson's disease
Jean-Christophe Corvol

1309 Addiction aux jeux d'argent : apport des neurosciences et de la neuroimagerie
Gambling addiction: insights from neuroscience and neuroimaging
Guillaume Sescousse

Séance thématique : « L'assistance circulatoire »

Communications

1327 Indications des assistances circulatoires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.
Indications of assist devices in the management of chronic heart failure
Michel Komajda, Philippe Léger

1335 Oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) : rupture ou continuité
Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO): rupture or continuity
Alain Pavie, Guillaume Lebreton, Eleodoro Barreda, Mojgan Laali, Pascal Leprince

1345 Assistance circulatoire prolongée : retour à domicile et qualité de vie
Durable circulatory assist device: ambulatory follow up and quality of life
Jean-Noël Trochu

Communication

1353 Fibrose pulmonaire idiopathique : progrès étiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques
Idiopathic pulmonary fibrosis : advances in etiology, diagnosis and treatment
Jean-François Cordier

Informations

1367 Numerus clausus et démographie médicale en France
Numerus clausus and medical demographics in France
Michel Huguier, Patrick Romestaing

1379 Pour une implication de la psychiatrie dans le débat sur la souffrance psychologique au travail
Role of Psychatry in the question of psychological distress at work
Patrick Légeron

Rapport

1387 14-07 À propos du projet de loi relatif à la santé
Michel Huguier

Présentations d'ouvrage

1399 Les Internes racontent...La salle de garde. Sous la direction de Jean-Pierre Brunet. Les Éditions de l'AIHP, Nouvelle Imprimerie Laballery, 2013.
Présentation faite par Yves Chapuis

1400 Caroline de Costa & Francesca Miller — Sarah Bernhardt et le Docteur Pozzi — Préface de Jacques Battin.
Présentation faite par Gilles Crépin

Vie de l'Académie

Compte rendu de rencontre

1405 Réunion de l'Union Médicale Balkanique (UMB) du 8 au 11 octobre 2014 à Bucarest
Michel Huguier

Séance inter-académique de l'Académie vétérinaire de France et de l'Académie nationale de médecine du jeudi 9 octobre 2014 : « faune sauvage et santé publique »

1407 Présentation — Faune sauvage et santé publique
Marc P. Girard

Communications

1411 Importance de l'implication de la faune sauvage dans les zoonoses émergentes ou résurgentes
Importance of the involvement of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses
Jeanne Brugère-Picoux, Yves Le Floc'h Soye

1423 Chauves-souris et virus : quelles relations ? Quelles conséquences ?
Bats and viruses: what relationships ? What consequences ?
François Rodhain

1437 Fasciolose, trichinellose et autres zoonoses parasitaires
Fasciolasis, trichinellosis and other parasitic zoonoses
René Houin

1443 Risques Sanitaires liés aux nouveaux animaux de compagnie d'origine sauvage
Bruno B. Chomel, Henri-Jean Boulouis

1453 Actes

Recommandations aux auteurs

1473 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1475 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1275-1279, séance du 28 octobre 2014

Éloge de Jacques POLONOVSKI (1920-2013)

Étienne-Émile BAULIEU *

Monsieur le Président, Madame, mes chers Confrères, Mesdames, Messieurs,

Quand notre Secrétaire Perpétuel m'a demandé de prononcer l'éloge de Jacques Polonovski qui nous a quittés il y a un an déjà, je n'ai pas hésité une seconde, mais j'analyse encore les raisons de mon acceptation immédiate. Naturellement Jacques était Professeur de Biochimie médicale, et moi aussi. Plus précisément encore, ses recherches et les conférences qu'on lui demandait de faire portaient toutes sur les lipides, ces composés « gras » que sont aussi les hormones stéroïdes qui ont centré mes propres activités. Mais cet homme que je n'ai pratiquement pas connu personnellement, avec lequel je n'ai pas partagé de collaborateur ni collaboré, cet homme m'était sympathique au sens le plus fort du terme (*sumpatheia*, *sum* « avec » et *pathein* « ressentir »). Il avait un visage infiniment intelligent, un sourire si aimable (savoir aimer) et la discrétion distinguée d'une certaine solitude comportementale qu'il ne pouvait être qu'une « personne bien », « très très bien ». Je suis ému de parler de lui devant son épouse, ses six enfants et ses plus jeunes autres descendants qui ont pu venir.

Bien sûr, il était le fils d'un super Professeur, qu'il aimait et admirait : le premier de mes maîtres avait-il dit. Jamais pourtant dans ses activités professionnelles ou ses comportements quotidiens, je n'ai ressenti qu'il voulut profiter de sa filiation. Nos confrères pouvaient le remarquer plus que d'autres, presque immobile, et toujours attentif au premier rang à l'Académie, chaque mardi après-midi souvent avec son ami Louis Douste-Blazy.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Je ne peux m'empêcher de penser à lui avec amitié et je suis honoré de vous résumer sa carrière brillante et modeste, à son image.

Jacques Polonovski était né à Paris en 1920, et son décès le 7 octobre 2013 nous a surpris : il était loin de paraître très âgé.

Bon élève évidemment, il intégra l'École Normale Supérieure à 19 ans, et fut agrégé de Physique en 1943. Il prépara jusqu'en 1949 une thèse de science à l'Institut Pasteur, au laboratoire du Professeur Michel Machebœuf pionnier du domaine des associations et des interactions des lipides avec les protéines. Le sujet, très fondamental, de « l'Action des amines quaternaires à chaîne grasse » sur des molécules biologiques, était déjà très orientable médicalement. D'ailleurs il poursuivit parallèlement des études de médecine qui le menèrent à un doctorat de plus, en médecine, encore inspiré par le Professeur Machebœuf « Sur le vieillissement du sérum sanguin ». Un an après il travailla comme Chef de Travaux dans le service de Biochimie Médicale de son père, le Professeur Michel Polonovski, dont tous les médecins français ou presque connaissaient les livres d'enseignement longtemps actualisés par Jacques.

La même année 1949, il passa et réussit l'Agrégation de biochimie médicale. Il fut alors Maître de Conférences à Toulouse où il se lia d'amitié personnelle et professionnelle avec la famille Douste-Blazy, et tout particulièrement avec Louis, d'un an plus jeune que lui. Ils sont restés inséparables. Après 3 ans, Jacques devint Maître de Conférences à Paris et le resta pendant près de 10 ans avant d'être nommé Professeur à titre personnel en 1962. Il fut parfait avec celui qui avait été en quelque sorte son concurrent pour la Chaire de Biochimie à Paris, mon Maître Max Fernand-Jayle. Je suis témoin de leur estime réciproque et de leur réelle amitié.

Jacques devint Professeur titulaire à la Faculté de Médecine de Saint-Antoine en 1965. Bientôt le premier CHU parisien groupa autour de la Faculté de la rue Chaligny et des Hôpitaux Saint-Antoine, Tenon, Rothschild et Trousseau. Bientôt Jacques Polonovski y dirigea un département de Biochimie dont il fut le Chef de Service hospitalier. Il n'est que justice d'y avoir donné son nom à une salle de Conférences. Il y favorisa l'implantation des méthodes et des concepts de la biologie moléculaire, nouvelle venue qu'il n'avait pas lui-même étudiée initialement. Il créa dans sa nouvelle installation une Unité de recherche associée au CNRS, dédiée au métabolisme des lipides et aux phospholipases, jusqu'à la date de sa retraite en 1987. Gilbert Béréziat, qui devint plus tard Président de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), fut son collaborateur et successeur naturel et installa un laboratoire hospitalier spécialisé aux précieuses activités sur les lipides appliquées à la clinique.

Au-delà des connaissances scientifiques, son enseignement reflétait son grand intérêt pour la précision du langage et de son humour. Le goût profond de Jacques Polonovski pour l'enseignement, une mission de transcription disait-il, explique aussi l'excellence de ses présentations auxquelles les étudiants n'étaient pas indifférents : il était de ces professeurs dont les salles d'enseignement sont toujours trop petites pour accueillir les étudiants désireux de suivre un cours.

Il montra également à l'écrit son grand talent pédagogique. Il publia, en quelque sorte à la suite des livres de son père, un élégant excellent Abrégé de Biochimie médicale (1979-1981) que nous avons tous appelé le « petit Polonovski ». Avec fidélité aussi, il fut pendant longtemps le Secrétaire des « Exposés Annuels de Biochimie Médicale » continuant ainsi à collaborer avec son très proche aîné le Professeur Paul Boulanger, de Lille où Jacques avait été au Lycée, et avec le Recteur Roche qu'il aimait beaucoup.

Au-delà de l'enseignement, il fut aussi très actif socialement dans la profession. Président de la Société de Biologie, Secrétaire Général du Comité National de Biochimie, il prit part à la création et présida l'Association des Biochimistes Médicaux, organisant également un groupe de recherche « Gerli » sur le Métabolisme des Lipides. Quand en 1969 fut créée l'Université Paris VI — UPMC ses relations très claires avec des enseignants de toutes catégories aidèrent à l'entente des Facultés de Médecine Saint-Antoine, La Pitié-Salpêtrière et Broussais-Hôtel Dieu.

Jacques Polonovski n'était pas indifférent à la vie de la société civile. Humaniste chrétien, il défendit à haute voix ses amis Bernard Boudouresques et Jean Davezies lors de la guerre d'Algérie. En mai 68, il sut garder le contact avec les étudiants sans pour autant verser dans la démagogie. Jacques était vraiment tolérant et son laboratoire servit souvent de refuge à des personnalités malmenées par les évènements. Son entourage scientifique et administratif le savait et le respectait avec chaleur. Incidemment je sais qu'avec les enseignants et les chercheurs, les ingénieurs et les techniciens de son laboratoire y étaient véritablement associés, y compris par la signature fréquente de publications. Tous avaient estime, reconnaissance et beaucoup d'attachement à sa personne.

Revenons à sa personnalité scientifique, continuellement passionnée par les nouvelles connaissances biochimiques et leur enseignement. Il réunissait régulièrement les membres de son laboratoire pour les informer des progrès internationaux et faisait l'acquisition de copies supplémentaires de Journaux scientifiques pour en offrir à ses divers collaborateurs la partie qui pouvait les intéresser. Ses exposés étaient lumineusement compréhensibles et il admirait avec une sincérité enthousiaste les nouvelles découvertes (voir par exemple la très belle Leçon Inaugurale de la Chaire de Biochimie Générale, déjà citée).

Les 300 publications scientifiques que Jacques a signées, depuis son premier Mémoire de physique en 1942 sur un glucosidolipide dans un cas de maladie de Gaucher, démontrent l'activité importante qu'il induisit chez ses collègues de laboratoire et d'autres collaborateurs français et étrangers. Sa remarquable persévérance à étudier les lipides dans tous ses travaux explique qu'il fut un des spécialistes mondiaux des lipoprotéines cellulaires et sanguines, physiologiques et pathologiques, et de tous les composés en rapport, circulants et membranaires.

Les composés « gras » comme on dit, libres ou associés à des protéines, interviennent dans le métabolisme de très nombreuses fonctions. Jacques a ainsi été amené à s'intéresser à la maturation pulmonaire chez le fœtus, aux fonctions du foie

et à la nutrition, au rôle des lipides dans le fonctionnement des globules rouges, il travailla sur la régulation des graisses par l'insuline, et il a contribué avec Gilbert Béréziat à décrire des anomalies du métabolisme du cholestérol et plusieurs types d'hypo — et de dys — lipoprotéinémies. Il avait avec succès promu l'étude et l'utilisation des anticorps monoclonaux, et soucieux de la justesse des vocables utilisés il avait, à contre-courant, critiqué la notion médicale trop simplifiée du caractère toujours favorable des HDL (lipoprotéines de haute densité). Avec son frère et très fraternel Claude, pédiatre et gastro-entérologue, il publia un beau travail sur la « Physiopathologie de la digestion-absorption intestinale chez l'enfant ».

Parmi ses proches collègues et collaborateurs de longue date, je me permets de citer ceux dont j'ai eu l'occasion de connaître l'activité : Maryse Ayrault-Jarrier, Jacqueline Étienne, la Dr Claude Rampini, les Drs Ricardo Infante et Louis Alcindor, le Dr Claude Mazière, le Dr Boisselier, la Dr Nicole Baumann, son ami Jacques Picard, le Dr Alain Raisonnier ; je m'excuse auprès de ceux que je ne connais pas.

Plusieurs de ses associés obtinrent des situations éminentes, comme notre confrère Louis Douste-Blazy à Toulouse, Bernard Maitrop à Rouen, Gudo Lastra à Bogota, Kamen Koumanov en Bulgarie, sans compter les Professeurs Gilbert Béréziat et Jean Chambaz qui furent Présidents de l'Université Pierre et Marie Curie.

Sa modestie confinait à l'humilité, ainsi que me l'a confié Philippe Douste-Blazy. Il ne montrait aucun intérêt pour ce qu'on appelle les honneurs, et il se disait heureux de rester (injustement à mon avis) au grade de Chevalier de la Légion d'Honneur (prétextant un rappel de personnages actifs du Moyen-Âge !). Il refusa plusieurs fois d'être célébré en France et ailleurs.

Jacques était intimement et discrètement catholique, à la fois croyant et pratiquant, serein et engagé. Les membres de sa famille ont probablement induit la sincérité, le sérieux et la profondeur de sa foi. Son père Michel était le fils de scientifiques juifs russes réfugiés en France, qui obtinrent la Nationalité française en 1904. Michel épousa Yvonne Deback qui le convertira au catholicisme avant leur mariage. Cependant il fut arrêté comme juif pendant l'occupation en 1944 et difficilement relâché à la suite d'interventions de grands universitaires (incidemment Jacques et Claude furent eux-mêmes convoqués et déshabillés par des fonctionnaires de police pour « prouver » qu'ils n'étaient pas juifs...). La mère de Michel, Nathalie Rosenblum, porta l'Étoile jaune pour assister au mariage de Jacques à Paris, en 1944 également. Quelle époque ! Quels personnages !

Jacques Polonovski lui-même fut à la fois religieux et tolérant (Max, un de ses deux fils, pu choisir de se convertir au judaïsme). Jacques participa aux activités de « Tala » (t'à la Sorbonne), un groupe très actif d'étudiants catholiques dont je me souviens et où je crois vous l'avez rencontré pour la première fois, Madame ?

En 1984, Jacques Polonovski fut, j'allais dire enfin et naturellement, élu à l'Académie de Médecine. Sur le tard, il s'intéressa avec une passion certaine à la généalogie, et en particulier à celle de sa belle-mère jusqu'à Guillaume le Conquérant, lui permettant de remonter par la pensée jusqu'au Moyen-Âge, sa période de prédilec-

tion. Il avait pris la responsabilité du Dictionnaire de Biologie de l'Académie dont il put, m'indiqua son épouse, assurer entièrement la rédaction avant de tomber lui-même malade (Maladie des corps de Loewy) et d'être privé de fonction cognitive.

Une vie exemplaire !

Je remercie particulièrement le Pr. Philippe Douste-Blazy, le Pr. Gilbert Béréziat, Madame Catherine Topol et Madame Françoise Farchi de m'avoir procuré plusieurs informations.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1281-1282, séance du 14 octobre 2014

Séance dédiée aux addictions

INTRODUCTION

Michel LEJOYEUX *

L'évolution des critères diagnostics des conduites addictives autorise l'inclusion dans le spectre des addictions des dépendances comportementales et l'identification de dimensions neuropsychologiques constitutives du spectre addictif.

La dernière version de la classification Nord-Américaine du DSM-V décrit comme critère de l'usage de substance la présence sur une période de 12 mois de deux au moins des critères suivants :

— perte de contrôle
— envie persistante de substance
— temps passé à obtenir la substance
— craving ou fort désir
— consommation empêchant de remplir des obligatoires scolaires, professionnelles ou personnelles,
— poursuite de la consommation malgré les difficultés sociales ou interpersonnelles,
— absence ou diminution d'activités sociales ou de loisirs à cause de la substance,
— consommation répétée dans des situations où celle-ci pourrait être dangereuse.

Les signes physiologiques de dépendance que sont la tolérance et le sevrage, ne sont pas nécessaires pour porter le diagnostic de trouble lié à l'usage de substance.

Dans son même chapitre sur les dépendances, la classification Nord-Américaine du DSM inclut une seule dépendance comportementale : le jeu pathologique. Cette conduite présente en effet les caractéristiques cliniques et probablement neurobiologiques et neuropsychologiques proches de celles des autres addictions. L'objectif des trois mises au point qui suivent est de présenter les aspects les plus récents des facteurs cliniques, neurobiologiques de ces dépendances comportementales.

— La première communication décrit les bases neurologiques et cognitives de la motivation. Toute addiction part en effet d'une envie qui devient irrépressible et pathologique.

Référence : DSM-V. American Psychiatric Association.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

— La seconde communication évoque un désordre comportemental récent important à connaître pour le clinicien. Il s'agit des troubles du comportement induits par la dopamine chez les parkinsoniens. Ces troubles sont un modèle de dépendance induite par une modification biologique.
— Enfin, la troisième communication présente les déterminants psychologiques et cérébraux de l'addiction aux jeux d'argent.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1283-1296, séance du 14 octobre 2014

COMMUNICATION

Comment le cerveau motive le comportement : du circuit de la récompense au système des valeurs

Mathias PESSIGLIONE *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

INTRODUCTION

Pourquoi décide-t-on de faire une chose plutôt qu'une autre ? Pourquoi faire un effort alors qu'on pourrait rester sans rien faire ? Contrairement aux plantes, les animaux doivent se déplacer pour rechercher de la nourriture ou un partenaire, et éviter les dangers. Mais tout ce qui compte aux yeux de la sélection naturelle, c'est le succès reproductif : la transmission des gènes aux générations futures. Or, pour un individu particulier à un moment donné, il n'est pas évident de savoir quelles sont les actions les plus susceptibles d'assurer une vaste descendance. Fort heureusement, l'évolution a doté notre cerveau de mécanismes capables d'orienter notre comportement vers des situations meilleures, sans qu'il y ait besoin de calculer au préalable l'avantage reproductif associé à chacune de nos actions. Les circuits cérébraux de la motivation nous permettent d'anticiper la valeur des différentes options disponibles, de sélectionner une situation que nous prenons pour but, et de mettre en place un plan d'action qui nous mène vers ce but.

CONDITIONNER LES COMPORTEMENTS

C'est par l'étude du comportement animal que les chercheurs ont commencé leur exploration des systèmes cérébraux qui représentent le caractère agréable ou déplaisant des situations que nous rencontrons. Thorndike, au début du siècle

* Motivation, Cerveau et Comportement, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière — Inserm UMR 1127, CNRS UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Tirés à part : Docteur Mathias Pessiglione, même adresse
Article reçu le 3 octobre 2014, accepté le 20 octobre 2014

dernier, a le premier formulé la loi de l'effet : toute action qui amène une situation plaisante tend à être répétée dans le futur. Ainsi, certains stimuli, qu'on appelle récompenses, ont une propriété particulière : ils font qu'on y revient. Autrement dit, les récompenses viennent renforcer le comportement. Certains stimuli, dits primaires, agissent comme des récompenses de façon innée, dès la naissance ; c'est par exemple le cas du sucre. D'autres stimuli, dits secondaires, peuvent acquérir leur valeur récompensante au travers d'un apprentissage associatif. C'est ce qu'ont démontré les expériences de Pavlov : si leur repas est régulièrement précédé d'un son de cloche, alors les chiens se mettent à saliver dès qu'ils entendent la cloche, et pas seulement lorsqu'ils sentent la nourriture. Ainsi, le cerveau en vient à conférer une valeur à un stimulus auparavant neutre : le son de cloche devient désirable, parce qu'il annonce la récompense alimentaire.

Ce qui est vrai des stimuli l'est aussi des actions. Les actions qui sont fréquemment associées à des récompenses primaires prennent de la valeur. C'est d'ailleurs le principe qu'emploient les dresseurs d'animaux pour les spectacles de cirque, où l'on voit des tigres tourner sur eux-mêmes sur leurs pattes de derrière. Watson prétendait pouvoir établir n'importe quel comportement, y compris chez un enfant, par le seul jeu des renforcements positifs ou négatifs. Fort heureusement les stratégies employées pour éduquer nos enfants ne se cantonnent pas aux techniques de renforcement développées par ce courant de pensée, dit béhavioriste car il ne s'intéresse qu'aux associations entre stimulus et comportement.

Le dispositif expérimental qui nous a le plus appris sur les mécanismes de renforcement est probablement la cage de Skinner, dans laquelle des rats apprennent à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture. C'est grâce à ce dispositif que les chercheurs ont mis à jour les circuits cérébraux qui sous-tendent l'effet des récompenses. Ils ont découvert que la stimulation électrique de certaines parties du cerveau pouvait avoir le même effet que les récompenses naturelles : elle renforce le comportement. Dans ce cas, la pression sur le levier déclenche, non pas l'arrivée de la nourriture dans la cage, mais la survenue d'un courant électrique par une électrode implantée dans le cerveau (Figure 1). Les rats se mettaient alors à appuyer de plus en plus souvent sur ce levier, jusqu'à le presser frénétiquement, comme si cette auto-stimulation électrique leur procurait un plaisir intense. En déplaçant pas à pas l'électrode, les chercheurs ont découvert, empiriquement, les régions cérébrales susceptibles d'induire ces comportements d'auto-stimulation. En font partie les noyaux profonds du mésencéphale, ceux qui produisent une molécule particulière, la dopamine, et les régions dites « limbiques » des ganglions de la base, notamment le striatum ventral.

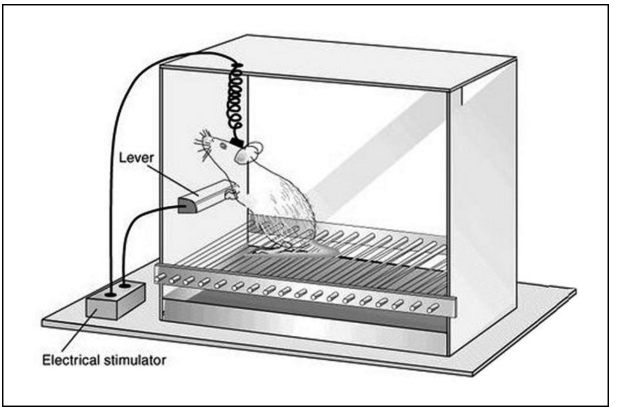


FIG. 1. — Dispositif expérimental permettant de tester le comportement d'auto-stimulation

Lorsque le rat appuie sur le levier, cela déclenche une impulsion électrique acheminée jusque dans une région spécifique de son cerveau. Si cette région fait partie du circuit de la récompense, alors le rat va recommencer de plus en plus souvent.

LES CIRCUITS DE LA RÉCOMPENSE

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux sous-corticaux qui forment avec le cortex frontal des circuits fermés, dont le striatum est la principale entrée, et le pallidum la principale sortie (Figure 2). Ces circuits interviennent dans différents domaines, selon la région du cortex avec laquelle ils sont connectés. Les circuits postérieurs sont liés aux territoires moteurs, et interviennent dans l'initiation des mouvements. Les circuits dorsaux sont liés au cortex préfrontal, et impliqués dans les fonctions cognitives supérieures, comme le langage ou le calcul. Enfin les circuits ventraux sont liés au cortex orbitofrontal, ainsi qu'à certains noyaux du système limbique comme l'amygdale et l'hippocampe, et représentent la valeur des récompenses. Les neurones dopaminergiques sont situés dans de noyaux plus profonds qui sont innervés par le striatum ventral et projettent leurs axones vers le striatum dorsal et postérieur. Ils sont donc en position de transmettre les informations limbiques aux circuits cognitifs et moteurs, et par ce biais de renforcer les comportements qui mènent à des récompenses.

À la suite des expériences d'auto-stimulation, une nouvelle technique est venue accréditer le rôle des neurones dopaminergiques dans l'apprentissage par renforcement. Il s'agit de l'enregistrement de l'activité électrique émise par un neurone individuel, grâce à des microélectrodes implantées chez un singe qui réalise une tâche comportementale (Figure 3). L'équipe de Schultz a ainsi découvert que, au moment où le singe obtient une récompense, les neurones dopaminergiques envoient une bouffée de signaux électriques, surtout si cette récompense est

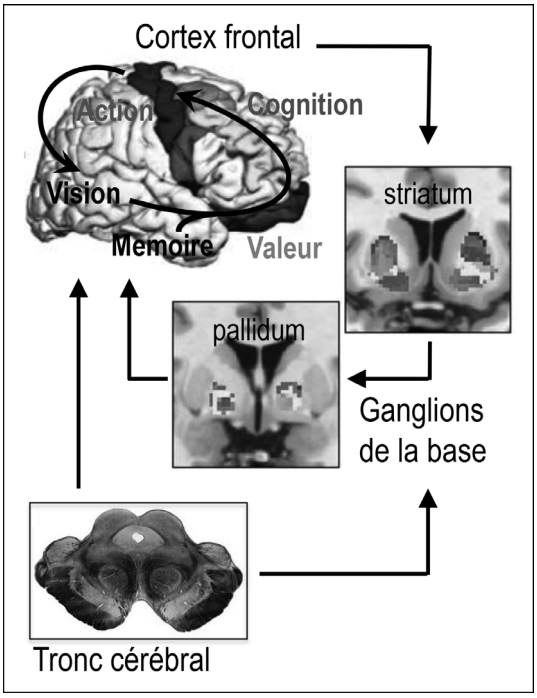


Fig. 2. — Représentation schématique des circuits cérébraux impliqués dans la motivation du comportement

La région principale du système cérébral qui code les valeurs subjectives est le cortex orbitofrontal. Ce système est générique : il peut assigner des valeurs à des objets que l'on perçoit, par exemple par le système visuel, ou à des situations que l'on imagine, en recombinant des éléments enregistrés dans notre mémoire. Les valeurs encodées dans le cortex orbitofrontal sont susceptibles d'influencer l'activité des régions corticales impliquées dans la génération du comportement. Parmi celles-ci on distingue les régions cognitives qui permettent d'élaborer un plan d'action complexe, et les régions motrices qui permettent de piloter les muscles nécessaires aux mouvements. Les encadrés représentent des structures sous-corticales, appelées ganglions de la base, qui forment des circuits avec le cortex frontal. La spécialisation fonctionnelle observée dans le cortex frontal est conservée depuis les entrées (striatum) jusqu'aux sorties (pallidum) de ces circuits, de sorte que les territoires ventraux sont impliqués dans le codage des valeurs, les territoires dorsaux dans les opérations cognitives et les territoires postérieurs dans le contrôle des mouvements. Enfin des substances comme la dopamine, synthétisées dans des noyaux plus profonds (dans le tronc cérébral), modulent l'efficacité des synapses reliant le cortex frontal aux ganglions de la base.

imprévue. Si, par contre, le singe s'attend à recevoir une récompense et que celle-ci ne survient pas, ces neurones deviennent brutalement silencieux.

Ces observations indiquent que les neurones dopaminergiques ne se contentent pas de signaler les récompenses que reçoit l'animal, ils prennent en compte les attentes. Leur décharge correspond à un signal théorique utilisé dans des algorithmes d'apprentissage sur ordinateur, appelé « erreur de prédiction ». Il s'agit de la

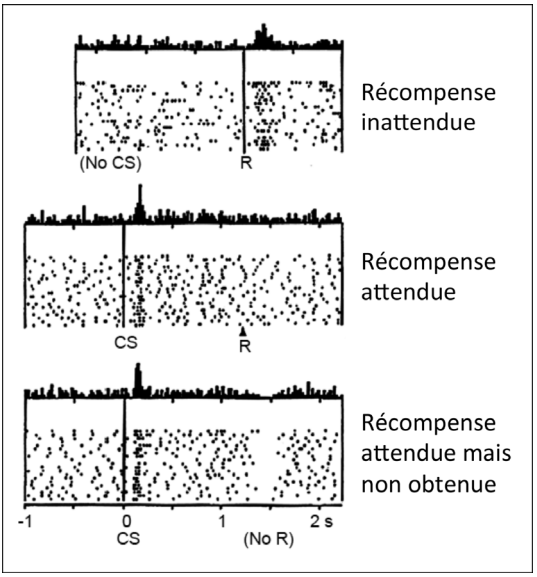


FIG. 3. — Caractérisation de l'activité d'un neurone dopaminergique

Les diagrammes représentent des enregistrements de l'activité d'un seul neurone dopaminergique, chez le singe. Chaque point est une impulsion électrique émise par le neurone (un potentiel d'action). Chaque ligne correspond à un essai de la tâche expérimentale. Au sommet de chaque diagramme est indiquée la somme des activités obtenues pour les différents essais reproduits en-dessous. Le singe a appris qu'un flash lumineux (stimulus conditionnel, CS) prédit l'arrivée de la récompense (R). Dans le bloc du haut, on ne prévient pas le singe et on lui donne une récompense : le neurone répond pour une bouffée d'activité. Dans le bloc du milieu, on prévient le singe à l'aide du stimulus avertisseur : le neurone ne réagit pas lorsque la récompense survient. Enfin dans le bloc du bas on prévient le singe mais on omet de lui donner la récompense : le neurone répond à cette omission par une diminution d'activité. On peut donc dire que ce neurone signale l'erreur de prédiction de la récompense, c'est-à-dire la différence de valeur entre ce qui est obtenu et ce qui était attendu.

différence entre la récompense obtenue et la récompense attendue. Plusieurs théoriciens, dont Rescorla et Wagner, avaient montré que les courbes d'apprentissage obéissent à une loi selon laquelle la force des associations, autrement dit l'efficacité des synapses, doit être modifiée après chaque essai en proportion de l'erreur de prédiction de la récompense. Ainsi le conditionnement des animaux pourrait s'expliquer par une modification des synapses reliant le cortex au striatum, modification induite par la libération de dopamine, celle-ci étant elle-même déclenchée par l'écart entre la récompense observée et celle attendue.

Le cerveau humain contient-il un circuit de la récompense, qui biaise nos décisions et conditionne nos actes ? Avec l'avènement de la neuro-imagerie, en particulier l'IRM fonctionnelle, les résultats établis chez l'animal ont pu être répliqués chez l'homme. Toute récompense que notre cerveau reçoit au cours d'un apprentissage active principalement le cortex orbitofrontal et le striatum ventral, ce qui pourrait

correspondre aux modifications d'activité synaptique induites par la dopamine. Par ailleurs, on a montré que les drogues ou les médicaments qui jouent sur la libération de dopamine affectent les apprentissages. Ainsi les patients atteints de maladie de Parkinson, qui souffrent d'une difficulté à produire des mouvements liée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques, sont moins sensibles aux renforcements positifs. À l'inverse, les médicaments anti-parkinsoniens, qui visent à augmenter les taux de dopamine, peuvent induire le déséquilibre opposé, avec une insensibilité aux renforcements négatifs. Ce déséquilibre peut expliquer certains comportements compulsifs induits par les médicaments pro-dopaminergiques, comme ces cas (heureusement rares) de patients qui vont jusqu'à jouer tout leur salaire au casino.

Il faut cependant noter que la dopamine n'est probablement pas le seul composant du cerveau à déterminer l'effet des renforcements. Il existe notamment à l'heure actuelle un débat sur l'existence d'un système inverse : un circuit neuronal qui coderait les punitions de la même façon que le circuit striato-frontal ventral traite des récompenses. Ce système inverse pourrait faire intervenir d'autres neuromodulateurs, comme la serotonine, ou d'autres territoires corticaux, comme les régions antérieures de l'insula.

L'effet des renforcements positifs, codés par la dopamine, varie probablement selon les circuits striato-frontaux concernés. Dans les circuits moteurs, la récompense joue sur l'initiation de l'action. Lorsqu'une action est récompensée, elle devient désormais plus facile à déclencher dès que l'animal se retrouve dans le même contexte. Ceci correspond au schéma classique du béhaviorisme : la récompense renforce le lien entre stimulus et réponse. Dans les circuits limbiques, par contre, ce qui est renforcé est l'association d'un contexte avec une valeur. On sort ici du schéma béhavioriste, qui excluait toute représentation mentale de grandeur abstraite telle que la valeur.

Il est aujourd'hui admis que les deux phénomènes existent : les récompenses que reçoit notre cerveau vont à la fois modeler nos représentations affectives (une valeur s'attache à chaque contexte dans lequel nous avons reçu une récompense) et façonner notre répertoire de comportements (nous aurons tendance à reproduire les actions qui ont été suivies d'une récompense).

Cependant les deux phénomènes n'ont peut-être pas la même temporalité, il est possible qu'avec la répétition des renforcements, ce soit l'automatisation des routines motrices qui prenne le pas. Dans ce cas le comportement serait généré sans que son but et sa valeur anticipée (c'est-à-dire la récompense recherchée) ne soient représentés. On peut démontrer ce phénomène en dévaluant la récompense, par exemple en amenant l'animal à satiété s'il s'agit d'une récompense alimentaire. Si l'animal continue à reproduire le même comportement, par exemple appuyer sans relâche sur un levier, on peut dire que ce comportement est devenu routinier : il est directement déclenché par le contexte et n'est plus guidé par la valeur du but recherché.

DÉSIR ET PLAISIR

La découverte de ces circuits cérébraux qui représentent une anticipation de la récompense future a permis de comprendre un processus subtilement différent du renforcement : la motivation de l'action.

Quelle est la différence entre la motivation et le renforcement ? La motivation vient à l'avance, elle pousse à agir, tandis que le renforcement fait qu'on recommence. Lorsqu'on donne une prime à celui qui a fait un bon travail, on exerce un renforcement. Mais si on promet une prime à ceux qui travailleront bien, on agit sur la motivation (par incitation dans ce cas).

La motivation concerne donc les processus qui transforment les récompenses anticipées en activité comportementale. Les neurosciences ont longtemps ancré la motivation sur le principe de la régulation homéostatique. L'idée, due à Claude Bernard, est que l'organisme doit maintenir certaines variables internes à un niveau bien précis, par exemple le taux de glucose sanguin autour d'un gramme par litre. Tout écart par rapport à cette dose idéale déclenche des mécanismes régulateurs qui peuvent impliquer un comportement, de prise alimentaire dans le cas d'une hypoglycémie. Ce qui motive le comportement est donc le besoin de stabiliser son milieu intérieur.

On voit cependant que cette théorie s'applique mal à des récompenses secondaires. Les êtres humains sont motivés par toutes sortes de situations anticipées (l'envie d'être applaudi, le désir de partir en vacances ...) pour lesquelles on voit mal quelle est la variable qui serait régulée autour d'un point idéal. De nombreuses observations ont par ailleurs relégué les besoins fondamentaux de l'organisme au second plan, et mis en avant les aspects hédoniques. Ainsi les rats peuvent fournir des efforts pour obtenir des solutions de saccharine, bien que ce sucre ne puisse pas être digéré pour rétablir la glycémie. Autre exemple : des chiens pourtant nourris par sonde intraveineuse continuent de s'alimenter oralement et prennent du poids. Dans bien des cas si les animaux mangent, ce n'est pas pour subvenir à leurs besoins, c'est parce qu'ils aiment ça. Il faut donc admettre que l'évolution nous a doté d'une sensation, le plaisir, qui permet au cerveau d'approximer, à l'avance, combien une chose est bonne pour nous. En général, rechercher des situations plaisantes revient à générer des comportements adaptés pour la survie de nos gènes. Il existe toutefois des situations où ce mécanisme peut être dévoyé, par exemple dans la toxicomanie.

Si l'expérience d'une récompense peut être rapprochée de la notion commune de plaisir, l'espérance d'une récompense correspond probablement à celle de désir. Les recherches en neurosciences ont montré que les récompenses recherchées et obtenues impliquent les mêmes circuits cérébraux, notamment le cortex orbitofrontal et le striatum ventral. C'est par l'intermédiaire de ces circuits que la valeur anticipée des récompenses nous incite à produire un effort, que celui-ci soit mental (comme de calculer un trajet) ou physique (comme de porter une valise).

Lorsque les circuits de la motivation sont détruits par une lésion, c'est toute la chaîne de déclenchement des actes qui s'en ressent. Ainsi les lésions bilatérales des ganglions de la base donnent des tableaux d'apathie sévère, où le comportement spontané est extrêmement réduit, même si les capacités motrices et cognitives sont préservées. Le rôle spécifique des étages corticaux et sous-corticaux de ces circuits est encore débattu. On sait que le cortex orbitofrontal est mobilisé lorsque les situations à évaluer sont nouvelles ou complexes. La valeur des objets routiniers, comme les pièces de monnaie, est principalement codée dans le striatum ventral, de même que la valeur des objets non conscients (Figure 4).

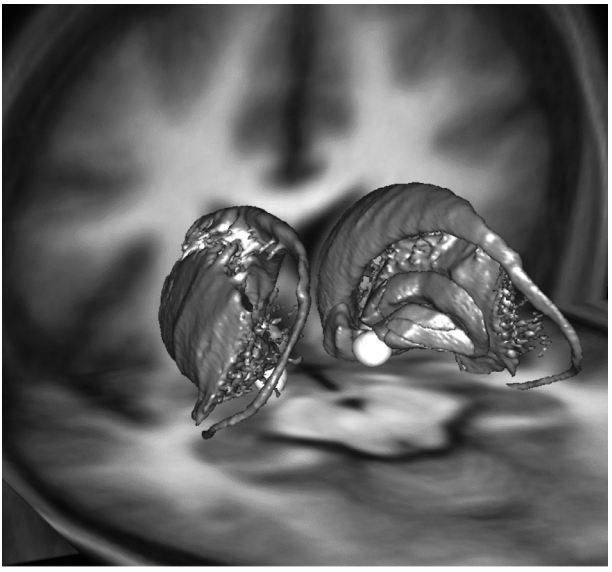


Fig. 4. — Activation des régions sous-corticales impliquées dans la motivation non-consciente.

Les structures illustrées en trois dimensions et en couleurs sont les ganglions de la base, avec le striatum et le pallidum. Les noyaux jaunes indiquent les populations neuronales activées par des récompenses (des pièces de monnaie) présentées aux participants de manière subconsciente pour les motiver à serrer une poignée avec davantage de force. Ces activations se superposent avec les régions ventrales du pallidum. Ainsi le pallidum ventral peut nous conduire à produire un effort plus conséquent sans que nous ayons conscience de la motivation justifiant ce surcroit d'effort.

FAIRE DES CHOIX

Depuis environ deux décennies, les travaux sur les circuits de la récompense ont suscité l'intérêt de chercheurs qui travaillent non pas sur le renforcement ni sur la motivation mais sur la prise de décision. Ces chercheurs regroupent des philosophes, des psychologues et des économistes qui s'attachent à comprendre quels sont les

principes qui nous permettent de faire un choix. On peut faire remonter ce courant de pensée à Blaise Pascal, qui a le premier formulé le principe de maximisation. Ce principe affirme que pour faire un choix, on doit envisager les conséquences des différentes options, et assigner à chaque conséquence deux grandeurs : une probabilité (à quel point cette conséquence est vraisemblable) et une valeur (à quel point cette conséquence est plaisante). Le choix consiste alors à choisir l'option pour laquelle le produit des valeurs et des probabilités est maximal.

Ce principe est toujours au cœur des conceptions modernes de la décision, comme la théorie de la valeur attendue de Von Neumann et Morgenstern, ou la théorie des perspectives de Kahneman et Tversky. Plusieurs amendements ont toutefois été apportés à la théorie initiale. Un premier amendement est que le choix est probabiliste : on ne choisit pas toujours l'option qui maximise la valeur attendue, on la choisit simplement plus souvent. La fréquence de ce choix dépend de l'écart avec les valeurs des autres options.

D'autres amendements du modèle de Pascal concernent la distorsion des quantités objectives, comme les montants monétaires ou les probabilités. Subjectivement, une même somme d'argent n'a pas la même valeur selon qu'on est pauvre ou riche. De même, dans nos estimations subjectives, nous avons tendance à surestimer les faibles probabilités (comme celle de gagner au loto) et à sous-estimer les fortes probabilités (comme celle de ne pas gagner au loto).

Moyennant ces aménagements, la théorie de la décision permet de définir une norme de rationalité. La notion de rationalité ne renvoie pas forcément au fait que les individus maximisent des récompenses objectives : après tout, on a le droit de préférer l'enfer au paradis. Elle contraint essentiellement les choix à être cohérents. Pour être considérer comme rationnels, les choix doivent par exemple satisfaire la règle de transitivité : si je préfère A à B et B à C alors je dois préférer A à C. Naturellement, les agents humains dans la vraie vie ne se comportent pas de façon aussi rationnelle que l'homo economicus de la théorie. Un des objectifs premiers de la neuro-économie, cette discipline émergente qui vise à comprendre comment le cerveau fait des choix, est d'identifier des contraintes biologiques susceptibles d'expliquer l'irrationalité de nos décisions.

Comme pour la motivation, la quantité que l'organisme cherche à estimer lorsqu'il prend une décision est donc la valeur attendue des différentes options qui s'offrent à nous (les économistes l'appellent aussi « utilité espérée »). La représentation de cette valeur est implémentée dans les mêmes régions cérébrales, cortex orbitofrontal et striatum ventral au premier chef. C'est sous l'influence de la neuro-économie que le circuit de la récompense a été rebaptisé « système des valeurs ».

Que se passe-t-il quand les valeurs partent à vau-l'eau ? Comme on pourrait s'y attendre, les lésions du cortex orbitofrontal conduisent les patients à prendre des décisions incohérentes et inadaptées. On connaît le destin célèbre de Phineas Gage, contremaître sans histoire qui changea de personnalité après qu'une barre à mine ait traversé son cerveau et détruit une bonne partie de son cortex orbitofrontal (Figure 5).

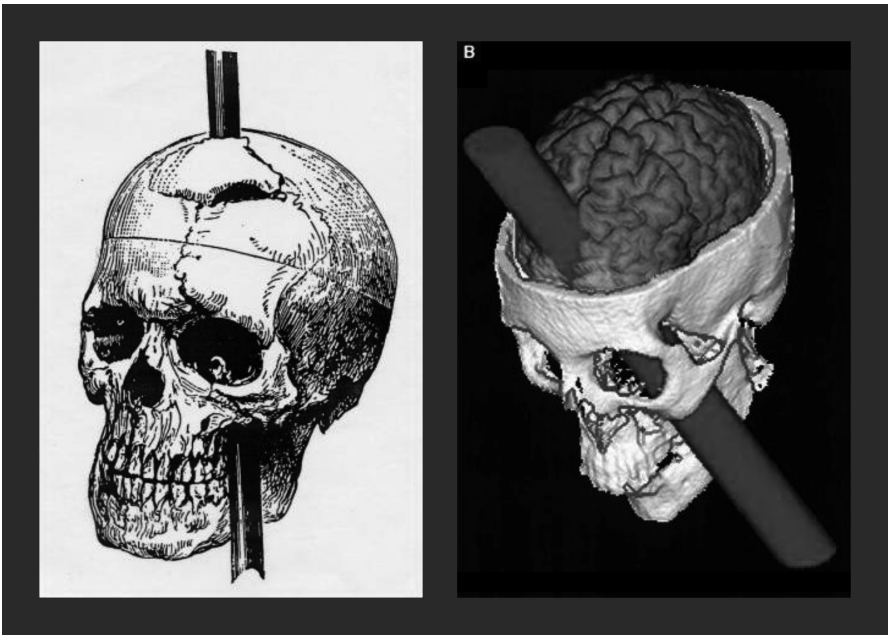


Fig. 5. — L'incroyable histoire de Phineas Gage

Phineas Gage était un contremaître qui travaillait dans la construction de voies ferrées pour relier la côte Est à la côte Ouest des Etats-Unis. En 1848, un accident survint alors qu'il tassait de la poudre avec une barre à mine en acier. Une étincelle mit le feu à la poudre et l'explosion projeta la barre à mine au travers de son cerveau. Dans son malheur, Gage eut la chance de survivre et de conserver la plupart de ses capacités, comme le langage. Cependant, sa personnalité avait changé : considéré comme sérieux, fiable et attentionné, il devint instable, colérique et grossier. Sa vie fut ensuite marquée par une série de décisions désastreuses sur le plan de sa vie professionnelle et sociale. Les images montrent une reconstruction de la trajectoire de la barre à mine par rapport au crâne et au cerveau de Gage. On pense que les lésions concernaient principalement les parties médianes du cortex orbito-frontal, ce qui confirme le rôle de cette région cérébrale dans le codage des valeurs subjectives qui fondent la prise de décision.

On raconte qu'il partit alors pour une vie aventureuse, prenant régulièrement des décisions qui le menaient à la faillite financière et à la rupture de ses relations sociales. Au-delà de cette histoire, probablement simplifiée, des études récentes ont établi que les atteintes du cortex orbitofrontal augmentent l'incohérence des choix, c'est-à-dire la violation des règles de rationalité, telle que la transitivité.

Au-delà de la représentation des valeurs, la neuro-économie s'est également intéressée à la façon dont le cerveau compare ces valeurs afin de sélectionner la meilleure option. Comme toutes les activités cérébrales, les signaux codant les valeurs sont bruités. Une solution est alors d'intégrer ces signaux dans le temps, afin d'extraire l'information du bruit. C'est une solution très générale qu'on retrouve implémentée dans de multiples processus cérébraux, notamment dans la perception (Figure 6).

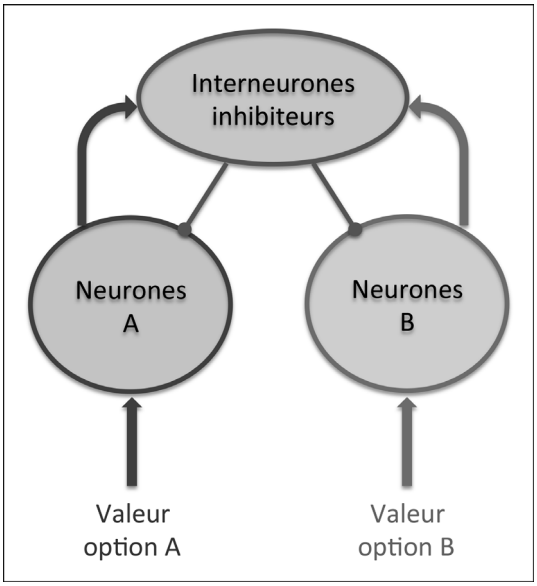


Fig. 6. — Comment les neurones font des choix

Le schéma illustre un modèle très prisé actuellement, qui montre comment un réseau de neurones peut choisir entre deux options, A et B. La valeur de chaque option est transmise à des ensembles de neurones distincts, qui activent une population de neurones inhibiteurs. Il s'ensuit une compétition entre les populations A et B, jusqu'à ce que le système se stabilise dans un état où une population reste active tandis que l'autre est réduite au silence. La population gagnante correspond à l'option choisie par le cerveau. On peut montrer que ce type de réseau choisit l'option de plus haute valeur, avec une probabilité et une durée qui dépendent de la différence entre les deux valeurs. Ce qui reproduit les données observées : plus A est supérieur à B, plus nous avons tendance à choisir A, et plus nous le faisons rapidement.

Dans le cas de la comparaison des valeurs, le mécanisme le plus simple consiste à allouer des groupes de neurones distincts à chacune des options. On dit que chaque population de neurones accumule de l'évidence en faveur de l'option qu'elle représente.

Pour que la décision s'opère, il est nécessaire que chaque population soit connectée de façon réciproque à un ensemble de neurones inhibiteurs. Ainsi l'une des populations verra son activité dépasser le seuil de la victoire, tandis que l'autre sera réduite au silence. Les simulations de réseaux de neurones organisés selon ces principes reproduisent certaines caractéristiques des choix que nous faisons. Par exemple, la différence de valeur entre la meilleure option et les autres détermine à la fois la durée de la délibération et la fréquence avec laquelle elle est choisie. Il n'y a pas aujourd'hui de consensus sur l'inscription cérébrale de ce processus de comparaison des valeurs. Certains auteurs pensent qu'il est interne au cortex orbitofrontal, d'autres qu'il fait

intervenir des structures plus éloignées qui serviraient d'intermédiaires entre le système des valeurs et les régions qui contrôlent le comportement.

SOMMES-NOUS RATIONNELS ?

Les recherches en neuro-économie ont également mis à jour plusieurs propriétés intéressantes du système des valeurs. La première est qu'il est générique : il peut assigner une valeur à des objets appartenant à des catégories différentes (par exemple lire un livre ou manger un gâteau). On parle de « monnaie neuronale commune », c'est-à-dire d'un signal qui place n'importe quel objet sur une même échelle de valeur. Il s'agit d'une propriété cruciale pour la notion de valeur en économie, puisqu'elle permet de faire un arbitrage entre des options de nature différente.

Une autre propriété intéressante du système de valeur est qu'il opère de façon automatique. Des expériences de décodage ont montré qu'on peut lire dans le cerveau les valeurs que les participants assignent aux objets portés à leur attention, même si on ne leur demande pas d'exprimer un jugement de valeur (Figure 7). Tout se passe comme si le système était toujours actif, et attribuait des valeurs même lorsqu'il n y a pas de choix à faire.

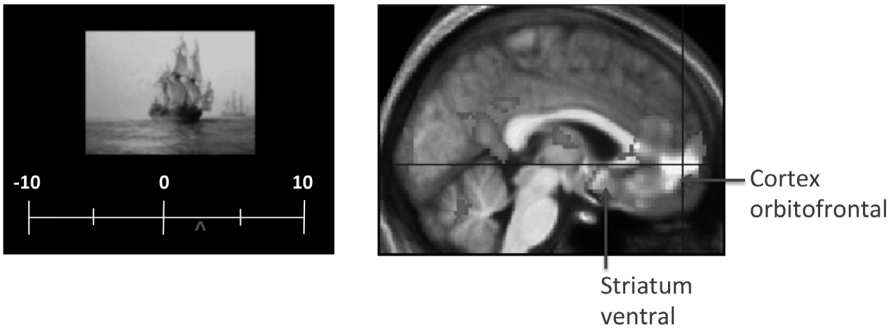


Fig. 7. — Mise en évidence du système cérébral des valeurs subjectives

L'écran de gauche illustre un essai de la tâche imposée au volontaire qui se prête à l'expérience. Il s'agit de donner une note entre –10 (très déplaisant) et 10 (très plaisant) à un tableau, qui change à chaque essai. L'image de droite montre les régions du cerveau dont l'activité est corrélée aux notes : plus le tableau nous plaît, plus elles s'activent. On peut montrer que ces régions codent aussi la valeur d'autres catégories d'objets, comme les visages ou les maisons. Ces signaux de valeur sont également émis lorsqu'on demande au participant de réaliser une tâche qui ne concerne pas les valeurs, comme d'estimer la date de réalisation du tableau. On conclut donc que ce système cérébral d'évaluation opère de façon générique et automatique.

Ces propriétés de généricité et d'automaticité peuvent expliquer certains effets de contexte sur nos préférences. En effet si le cerveau assigne automatiquement

des valeurs à n'importe quel élément du contexte, il risque de se produire des contaminations. Par exemple on aura tendance à accepter plus facilement une proposition faite dans un contexte agréable : on croit qu'on apprécie la proposition, alors qu'on apprécie le contexte.

D'autres biais peuvent provenir de la participation d'autres systèmes cérébraux à la construction des valeurs. Un débat classique concerne l'impact des émotions sur la rationalité des choix. Selon la perspective cartésienne, pour être rationnel, il vaut mieux ne pas écouter ses émotions qui risquent de biaiser la prise de décision. Cette perspective permet d'expliquer certains biais de nos comportements, par exemple l'aversion à la perte. Mettons 100 € sur la table, et proposons le choix suivant, formulé de deux manières différentes. Dans la première, vous avez le choix entre, soit garder 40 € à coup sûr, soit une chance sur deux de garder les 100 € ; dans la seconde, il vous faut choisir entre perdre 60 € à coup sûr, ou une chance sur deux de perdre les 100 €. La réponse la plus courante consiste à prendre l'option certaine dans le premier cas (garder 40 €), et l'option risquée dans le second cas (une chance sur deux de perdre 100 €). Ainsi nous pouvons à la fois préférer A à B et B à A, selon la façon dont A et B sont formulés. Dans ce cas l'imagerie cérébrale a montré que le comportement des sujets était calqué sur celui de leur amygdale, une structure limbique impliquée dans le traitement des émotions. Ainsi dans la seconde formulation, les sujets préfèrent l'option risquée parce qu'il serait trop douloureux sur le plan émotionnel d'accepter une perte certaine. En revanche les patients souffrant d'une atteinte congénitale de l'amygdale se montrent beaucoup plus rationnels et choisissent l'option qui présente la plus forte valeur attendue.

Cependant d'autres auteurs comme Damasio ont adopté la perspective inverse, et proposent que les émotions fondent la décision rationnelle, ou du moins que les valeurs qui guident nos choix sont de nature affective. On retrouve là l'idée que les réactions émotionnelles permettent de savoir ce qui est bon pour nous et d'adapter notre comportement en conséquence. Dans le jeu de l'ultimatum, un joueur (le donateur) dispose d'une certaine somme d'argent, disons 100 €, et propose un partage au second (le receveur). Si le receveur accepte le partage, celui-ci est validé et chacun reçoit la part proposée ; dans le cas contraire, tout l'argent est perdu et les deux joueurs se retrouvent sans un sou. Le comportement rationnel pour le receveur est d'accepter n'importe quel partage — c'est toujours mieux que rien. Or les participants refusent typiquement le partage si le donateur propose moins de 30 % de son capital. La neuro-imagerie a montré que l'insula s'active chez le receveur lorsque le partage proposé est trop inégal. Or cette région a par ailleurs été impliquée dans les émotions négatives, comme le dégout. Il est tentant de conclure que les refus irrationnels proviennent d'une réaction émotionnelle des sujets à l'injustice qui leur est faite. Cependant refuser les partages inéquitables n'est inadapté que si on joue une seule fois avec un partenaire qu'on ne reverra jamais. Si le jeu se répète, ce comportement prend tout son sens puisqu'il conduit à imposer des normes de réciprocité et à éviter de se faire exploiter. Ainsi ce qui paraissait irrationnel dans la résolution d'un problème économique local peut au contraire

paraître adapté à l'environnement global dans lequel nous évoluons. Autrement dit le cerveau a développé au cours de l'évolution certaines heuristiques, émotionnelles ou non, qui sont globalement adaptées mais qui peuvent être prises en défaut dans les situations artificielles du monde économique contemporain.

CONCLUSION

Les neurosciences, depuis les travaux pionniers sur le conditionnement animal jusqu'aux recherches récentes sur la rationalité des choix humains, ont mis à jour un système cérébral capable d'attribuer des valeurs subjectives à des objets très divers. Ces valeurs correspondent à ce que nous ressentons comme agréable ou déplaisant, et représentent une approximation de ce qui est bon pour nous — ou du point de vue de la sélection naturelle, pour la survie de nos gènes. Elles s'appliquent non seulement à la perception de notre environnement immédiat, qui peut être pénible ou réjouissant, mais aussi à des situations futures que nous imaginons dans notre tête. Ainsi les signaux de valeur émis par notre cerveau permettent de comparer les options qui s'offrent à nous, et donc de prendre des décisions, comme celle d'investir de l'énergie dans une certaine tâche plutôt que dans une autre.

Les découvertes à venir sur le fonctionnement de ce système auront des répercussions sur notre société. Par exemple dans le domaine clinique, elles apporteront d'une lumière nouvelle sur des symptômes comme l'apathie, dans lequel la motivation est déficiente, ou l'impulsivité, dans lequel la motivation est difficile à contrôler. Dans le domaine économique, les recherches futures pourront fournir des explications à certains comportements irrationnels, notamment ceux concernant des décisions qui ne sont pas naturelles, au sens où elles sont prises dans un environnement composé de quantités abstraites, qui n'est pas celui pour lequel le cerveau a été adapté au cours de l'évolution.

RÉFÉRENCES

[1] Berridge KC. Motivation concepts in behavioral neuroscience. Physiol Behav. 2004;81(2):179-209.

[2] Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. Annu Rev Psychol. 2006;57:87-115.

[3] Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. Nat Rev Neurosci. 2008;9(7):545-56.

[4] Glimcher PW. Neuroeconomics: Decision Making and the Brain. San Diego: Academic Press ; 2009.

[5] Kahneman D. Thinking, fast and slow. New York: Farrar, Straus and Giroux ; 2011.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1297-1308, séance du 14 octobre 2014

COMMUNICATION

Addictions comportementales dans la maladie de Parkinson

Mots-clés : Maladie de Parkinson. Troubles du contrôle des impulsions. Agonistes de la dopamine

Behavioral addiction in Parkinson's disease

Key-words (Index medicus): Parkinson Disease. Impulse Control Disorders. Dopamine Agonists

Jean-Christophe CORVOL *

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Novartis, Allon Therapeutic, Lundbeck, Teva, Sanofi-Aventis, UCB, BIAL et Addex ; des subventions pour des programmes de recherche de l'INSERM, l'ANR, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, du ministère de la santé (PHRC), de l'association France Parkinson, et de la Michael J Fox Foundation.

RÉSUMÉ

Bien que le traitement de remplacement dopaminergique soit utilisé depuis les années 1960 dans la maladie de Parkinson, ce n'est que récemment que les troubles du comportement associés à ces médicaments ont été décrits. Réunis sous le terme « d'addiction comportementale », ils comprennent les troubles du contrôle des impulsions, le syndrome de dérégulation dopaminergique, et le punding. Tandis que l'addiction proprement dite survient quasi exclusivement avec de la levodopa, les troubles du contrôle des impulsions apparaissent électivement sous agonistes dopaminergiques. Dans la maladie de Parkinson, la prévalence de ces troubles estimée à 10 à 17 % est largement supérieure à la population générale. L'addiction comportementale dans la maladie de Parkinson représente donc un problème majeur de santé publique en raison de ses impacts familiaux, sociaux, économiques et

* Sorbonne Universités, UMPC Univ Paris 06, and INSERM UMRS_1127 and CIC_1422, and CNRS UMR_7225, and AP-HP, and ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département des maladies du système nerveux, F-75013, Paris, France.

Tirés-à-part : Professeur Jean-Christophe Corvol, même adresse
Article reçu le 29 août 2014, accepté le 20 octobre 2014

juridiques. La prévention et la diminution des doses de traitement dopaminergique associé sont pour l'heure les bases de la prise en charge de ces troubles.

SUMMARY

Although dopamine replacement therapy has been used in Parkinson's disease since the 1960s, it is only recently that behavioral disorders associated with these drugs have been described. Gathered under the term " behavioral addiction ", they include impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome (DDS), and punding. Whereas addiction per se occurs almost exclusively with levodopa, impulse control disorders appear preferentially during dopamine agonist therapy. The prevalence of these disorders is estimated to be 10-17 % in Parkinson's disease, a rate far higher than in the general population. Behavioral addiction in Parkinson's disease is thus a major public health problem, notably because of its familial, social, economic and legal implications. Preventive measures, and dopaminergic drug dose reduction, are currently the best strategies for managing these disorders.

INTRODUCTION

Dans la maladie de Parkinson (MP), le principe de la prise en charge médicamenteuse repose sur la thérapie de remplacement dopaminergique par le précurseur de la dopamine, la levodopa, les agonistes dopaminergiques (AD), ou des inhibiteurs de son métabolisme. Bien que ce traitement soit utilisé depuis les années 1960, ce n'est que depuis une dizaine d'année qu'on été décrits des troubles du comportement associés à l'utilisation de ces médicaments. Ces effets indésirables sont regroupés sous le terme « d'addiction comportementale » et comprennent les *troubles du contrôle des impulsions* (TCI), le *syndrome de dérégulation dopaminergique* (SDD ou addiction à la levodopa) et le *punding*. L'addiction médicamenteuse proprement dite ne survient quasi exclusivement qu'avec la levodopa, les TCI sont associés électivement avec le traitement par AD et le punding peut survenir avec les deux types de traitement. La prévalence de ces troubles est estimée entre 10 et 17 % chez les patients parkinsoniens. Ces effets indésirables représentent donc un problème majeur de santé publique à cause des problèmes familiaux, sociaux ou légaux qu'ils peuvent entraîner. La physiopathologie des addictions comportementales dans la MP est un sujet de recherche intense et a fait l'objet de plusieurs revues de la littérature [1-3]. Nous concentrerons cet article sur la description de leur phénoménologie clinique, leurs facteurs de risque et leur prise en charge.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

La MP est la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % des individus après l'âge de 65 ans soit entre 150 000 à 175 000 patients en France. Les symptômes cardinaux de la maladie — tremblement, rigidité et akinésie — sont liés à la perte des neurones dopaminer-

giques de la substance noire *pars compacta* vers les ganglions de la base. Bien que ces symptômes moteurs soient améliorés par le traitement au début de la maladie (« lune de miel »), des complications motrices — fluctuations motrices et dyskinésies — surviennent chez pratiquement tous les patients après 5 à 10 ans d'évolution. À ce stade, la stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être proposée [4]. À l'inverse de ces complications motrices qui ont été rapportées très rapidement après l'introduction de la levodopa [5], ce n'est que depuis le début des années 2000 que les complications comportementales de ce traitement ont été décrites [6-8].

Troubles du contrôle des impulsions

D'après le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM, 4e édition révisée), la caractéristique majeure des TCI est « l'échec de pouvoir résister à une pulsion, un comportement ou à la tentation d'accomplir un acte qui est nuisible à soi-même ou à d'autres personnes ». Les critères diagnostics de cette pathologie partagent de nombreuses caractéristiques avec l'addiction aux substances, et est appelée « addiction comportementale » dans la 5e édition du DSM. Il existe une variété considérable d'expression clinique des TCI. Dans la MP, les plus fréquents sont le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs ou les troubles du comportement alimentaire. La prévalence des TCI a été évaluée entre 10 et 17 % dans la MP, très au-dessus de la prévalence estimée à 2-3 % dans la population générale [9-11]. Dans une étude transversale réalisée chez 3 090 patients parkinsoniens en Amérique du Nord, la présence d'un TCI était présent chez 13,6 % des patients dont 5 % avec un jeu pathologique, 3,5 % une activité sexuelle compulsive, 5,7 % des achats pathologiques et 4,3 % une alimentation compulsive [11]. Les TCI sont très fortement associés à la prise d'AD, la prévalence passant de 0,7 à 6,9 % chez les patients traités par levodopa seule par rapport à 13,7 à 17,1 % chez les patients traités par AD [12, 13]. Les autres facteurs de risques indépendants associés aux TCI dans la MP sont un âge jeune de début de la maladie, un traitement par agoniste dopaminergique, et des antécédents familiaux de TCI [11]. Le sexe est également associé aux TCI, le *gambling* et l'hypersexualité étant plus fréquents chez les hommes, et les achats pathologiques et l'alimentation compulsive étant plus fréquents chez les femmes.

Le jeu pathologique est le plus fréquent des TCI rapporté dans la MP touchant 3 à 8 % des patients selon les études alors qu'il est estimé à 1,7 % dans la population générale [10, 13]. Dans la MP le jeu pathologique survient plus volontiers chez les patients d'âge jeune et de sexe masculin [14]. Ce comportement concerne tous les modes de jeu dont les machines à sous (33 %), les casinos (21,3 %), le jeu sur internet (20 %), le bingo (5,3 %) et la bourse (1,3 %).

Les comportements sexuels pathologiques sont très variables dans leur expression, se manifestant par des pensées sexuelles, une demande excessive vis-à-vis du partenaire, la recherche compulsive d'autres partenaires, des conduites compulsives de masturbation ou d'utilisation de la pornographie, l'exhibitionnisme ou d'autres déviances sexuelles. Sa prévalence est estimée entre 2,4 et 7 % mais elle est sans

doute sous-estimée du fait de la difficulté pour les patients d'exprimer ces comportements [15] nécessitant de développer des outils pour les dépister plus aisément [16]. L'hypersexualité est plus fréquente chez les hommes ayant un début de maladie jeune [12].

La prévalence des achats pathologiques, entre 0,4 et 5,7 %, est plus faible dans la MP par rapport au jeu pathologique et à l'hypersexualité [11, 12]. Ils sont plus fréquents chez les femmes.

L'alimentation compulsive survient chez 4 % des patients parkinsoniens et elle affecte plus les femmes. Ce trouble est souvent associé à une prise de poids et survient plus volontiers lorsqu'il existe des antécédents de surpoids [17].

Syndrome de dérégulation dopaminergique

Le SDD est la prise compulsive de médicament dopaminergique au-delà des doses nécessaire pour obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs de la maladie. Le SDD est souvent associé à des dyskinésies sévères en rapport avec la prise excessive de levodopa [18]. Typiquement, les patients présentant un SDD ont une excellente réponse motrice à la levodopa, oscillant entre des états « on » associés à une euphorie, une hyperactivté et une hypomanie suivant chaque prise de traitement, et des états « off » de fin de dose avec dysphorie, anxiété voir attaques de panique, et symptômes dépressifs disproportionnés par rapport à leur état moteur [19]. La consommation abusive de médicaments antiparkinsoniens s'observe essentiellement avec la levodopa ou des formes injectables d'AD, alors qu'elle est exceptionnelle avec les forme orale [18, 20].

La prévalence des DDS est plus faible que les ICD, évaluée à environ 4 % des patients [21]. Cependant, dans une étude réalisée chez les patients parkinsoniens avec SCP, la prévalence semble être plus élevée, entre 6 et 16 % [22, 23]. Cette différence est sans doute liée à la population particulièrement jeune et sensible au traitement dopaminergique pour qui la SCP est une proposée et plus à risque de développer un SDD. En effet, un âge jeune et des dyskinésies sévères sont associés à la présence de ce trouble, mais aussi des antécédents personnels ou familiaux dépressifs, de consommation abusive d'alcool ou de drogues [20].

Punding

Le punding est une fascination intense envers des comportements répétitifs excessifs, stéréotypés, non productifs, sans but, qui peuvent être simples (manipulation d'objets ou d'instruments, écriture, chant, etc.) ou complexes (laver, écrire, utiliser un ordinateur, jardiner, vide-grenier, collectionner, etc.) Typiquement, les hommes tendent à bricoler répétitivement, alors que les femmes rangent incessamment leurs sacs à main, se brossent les cheveux, ou polissent leurs ongles. Le punding dans la MP a été associé au SDD [24] et au TCI [25]. Ces comportements sont reconnus

comme inadéquats par les patients et socialement incompatibles. Le punding est différent des troubles obsessionnels compulsifs car les patients parkinsoniens avec punding ne rapportent pas de pensées intrusives ni d'anxiété [26]. Au contraire, le punding est vécu comme apaisant mais son interruption peut être source de frustration et d'irritabilité.

La fréquence du punding dans la MP reste controversée, lié à des disparités entre les populations étudiées et les critères diagnostic utilisés [25]. La prévalence du punding a en effet été évaluée à 14 % par certains [24] alors qu'elle n'atteint que 1,4 % pour d'autres [27]. Le punding est plus présent chez les patients ayant des dyskinésies sévères, un âge de début jeune, une durée de maladie plus longue et chez les hommes [25]. Le punding survient aussi bien sous levodopa que sous AD.

PRISE EN CHARGE

L'addiction comportementale dans la MP étant associée au traitement dopaminergique, l'attitude la plus pragmatique est d'arrêter ou diminuer les doses de traitement. Cependant, le traitement dopaminergique est indispensable pour soulager les symptômes de la maladie et son arrêt s'accompagne de syndrome de sevrage. Quelques essais thérapeutiques ont été réalisés pour tenter de diminuer l'intensité des troubles mais les résultats restent à confirmer. Les effets de la SCP sont controverser. La prise en charge de ces patients doit s'accompagner de nombreuses mesures dont la restriction d'accès aux casinos ou à internet, la prise en charge psychologique, des mesures de protection juridiques ou sociales. La meilleure stratégie à l'heure actuelle reste donc le dépistage et la prévention.

Un problème de santé publique : dépistage et prévention

La prévalence importante de ces troubles du comportement, et notamment des TCI, dans la MP est très liée à l'utilisation des AD. C'est surtout depuis le début des années 2000 que les AD ont pris une place importante dans le traitement des patients. En effet, suite aux résultats de plusieurs études montrant que le traitement initial par agoniste dopaminergique permettait de retarder l'apparition des complications motrices, un consensus a émergé pour recommander ce traitement en première intention [28]. Ces recommandations ont été très suivies et un AD est prescrit en première intention chez 2/3 des patients en France [29] et des chiffres similaires sont retrouvés outre atlantique [11]. Considérant la prévalence de la MP et des troubles du comportement, on peut considérer que plus de 15 000 personnes présentent ces effets indésirables en France. A ce chiffre il faut ajouter les patients prenant des AD pour d'autres indications que la MP et chez qui ces troubles peuvent aussi survenir [30, 31].

Outre leur fréquence élevée, ces troubles du comportement ne sont pas bénins. Ils peuvent avoir un impact familial, social, économique ou juridique pour le patient et

son entourage [32]. En 2011, un laboratoire pharmaceutique a été condamné par le tribunal de Nantes lors du procès d'un patient ayant eu des problèmes de jeu pathologique sous AD. Depuis 2011, les médicaments dopaminergiques font partie de la liste de médicaments de l'ANSM ayant une surveillance renforcée. En 2013, 200 cas de troubles du comportement liés aux médicaments dopaminergiques étaient déclarés dans la base de données de pharmacovigilance française : 111 (56 %) avec des AD seuls, 82 (41 %) avec une combinaison de L-Dopa + agoniste, et 7 (4 %) avec la levodopa seule (données extraites de la base de données, de 1985-2013). Bien qu'en augmentation (> 90 % des cas déclarés après 2010), ce chiffre semble relativement faible par rapport au nombre de cas attendus, et souligne la nécessité d'informer les patients et les neurologues pour dépister et déclarer ces événements indésirables. Dans une étude réalisée en France, la prévalence des troubles du comportement n'était que de 2 % lorsqu'ils étaient déclarés spontanément par les patients alors qu'elle était de 27 % lorsqu'ils étaient recherchés par un entretien semi-structuré [33]. Des progrès importants ont été fait pour standardiser l'évaluation psycho-comportementale des patients [34, 35] et le développement d'outils de dépistage est actuellement en cours [16].

Outre le dépistage, l'identification des facteurs de risque permettra peut-être de prévenir un surdosage en traitement chez les patients les plus vulnérables. En particulier, une susceptibilité individuelle d'origine génétique n'est pas à exclure. Il n'existe cependant pas aujourd'hui de marqueur prédictif suffisamment pertinent pour proposer une personnalisation du traitement sur ces bases pharmacogénétiques [36].

Sevrage en médicament dopaminergique

L'association entre troubles du comportement et la thérapie dopaminergique a été suggéré dès les premiers cas rapportés [6-8]. Encore faut-il démontrer le lien de causalité avant de proposer le sevrage comme solution thérapeutique.

Le mécanisme d'action des AD est compatible avec le développement de tels troubles, la dopamine étant impliquée dans le contrôle de l'apprentissage lié à la récompense, la prise de décision et la motivation. Il est même étonnant qu'il ait fallu attendre tant d'année après leur commercialisation pour se rendre compte de ces effets indésirables... attendus !

La MP elle-même n'est pas un risque de développer un TCI, ce trouble étant aussi fréquent chez les patients parkinsoniens non traités que chez des sujets contrôles [37]. Les études épidémiologiques ont clairement montré que la traitement par AD était un facteur de risque indépendant associé aux TCI dans la MP [11]. Cette association semble être un effet de classe puisque tous les AD sont associés à ces troubles. La relation dose-effet entre AD et TCI reste par contre controversée [38]. Le délai d'apparition entre le début des AD et celui des troubles est très variable et difficile à évaluer en raison des retards de diagnostic. Dans une étude française de 35 patients atteints de la TCI, le délai moyen entre l'apparition du trouble et son

diagnostic était de 1,5 +/- 1,0 années [39]. D'autres études parlent d'un délai moyen de 23 mois [14] mais il peut être très retardé [15].

Curieusement, une seule étude a testé l'efficacité de l'arrêt des AD sur ces troubles du comportement [40]. Dans cette étude, 15 patients parkinsoniens avec un TCI étaient réévalués après un intervalle de 29 mois. Lors du suivi, les doses d'AD avaient été significativement diminuée et les doses de levodopa augmentées. Douze patients (80 %) avaient une régression totale ou partielle des troubles sans changement significatif des scores moteurs. Cette étude suggère que l'attitude aujourd'hui généralement acceptée qui consiste à diminuer les doses des agonistes et augmenter en compensation les doses de levodopa est efficace pour le traitement des TCI dans la MP. Cependant, cette stratégie thérapeutique n'est pas dénuée de risque puisque la prise de fortes doses de levodopa est associé à la survenue plus précoce de dyskinésies. Par ailleurs, un syndrome de sevrage à l'arrêt des AD a été décrit, associant dysphorie, attaques de panique, douleurs et sensation de manque [41]. Le punding peut régresser lors de l'arrêt des agonistes ou de la levodopa [27]. La diminution des doses de levodopa dans le DDS est souvent difficile, associé à un syndrome de sevrage et à un risque de rechute [19, 20].

Traitement pharmacologique

De nombreux cas ou petites séries de patients améliorés par divers médicaments ont été rapportés mais ces observations ne permettent pas de définir des recommandations [42]. Deux essais thérapeutiques randomisés ont été réalisés.

L'amantadine est un médicament à faible activité dopaminergique et ayant une action antagoniste glutamatergique utilisé dans la MP pour le traitement des dyskinésies. Une étude randomisée en cross-over testant l'amantadine pendant 4 semaines versus placebo a été réalisée chez 17 patients parkinsoniens ayant un TCI [43]. L'étude s'est révélée positive avec un effet spectaculaire sur le comportement des patients. Cependant, le schéma en *cross-over* surprenant pour ce type de trouble, et le faible nombre de patients ne permet pas de conclure définitivement à son efficacité. Par ailleurs, une large étude épidémiologique n'a pas retrouvé d'association entre la prise d'amantadine et la présence de TCI dans la MP [44].

Une autre étude suggère que la naltrexone, un antagoniste morphinique, pourrait être efficace pour le traitement de ces troubles [45]. Cette étude randomisée versus placebo en bras parallèles a été effectuée chez 50 patients avec TCI. L'effet de la naltrexone n'était pas significativement différent du placebo sur le critère primaire (échelle d'impression globale des patients) mais montrait une efficacité sur une échelle de TCI adaptée pour la MP. Ces résultats méritent donc d'être confirmés.

Traitement chirurgical

Des études chez l'animal ont suggéré que la SCP pourrait être un envisagée pour le traitement dans l'addiction, la stimulation réduisant les effets récompensant de la

cocaïne [46]. Ses effets sur les troubles du comportement dans la MP restent cependant controversés, des cas de patients dont les troubles se sont améliorés après une SCP ou à l'inverse qui se sont aggravés ou qui sont apparus en post-opératoire ont été rapportés [47]. Les séries rétrospectives récentes confirment ces résultats montrant la possibilité de disparition, d'apparition ou d'absence d'effet sur les troubles du comportement suite à une SCP [48, 49]. Deux études prospectives ont obtenus des résultats plus prometteurs, montrant l'amélioration de SDD chez 11 sur 12 patients après SCP [22] et la disparition de tous les troubles dans une série de 63 patients [23]. Ces résultats discordants sont sans doute en rapport avec de multiples facteurs : les effets propres de la SCP, la diminution des médicaments dopaminergiques en postopératoire, et l'amélioration des fluctuations motrices et non motrices des patients. Des études contrôlées réalisées dans des conditions standardisées seront sans doute nécessaires pour évaluer le potentiel thérapeutique de la SCP dans l'addiction [50].

CONCLUSION

L'addiction comportementale dans la MP présente une symptomatologie polymorphe mais les troubles ont tous en commun le caractère répétitif, compulsif et parfois stéréotypé des troubles. Sa relation avec le traitement dopaminergique, nécessaire pour contrôler les symptômes moteurs, rend difficile sa prise en charge pharmacologique. Le traitement par SCP reste pour l'heure avec des effets controversés. La prévention reste donc aujourd'hui la meilleure stratégie pour éviter les effets collatéraux de ces troubles du comportement pour le patient et son entourage. La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et physiopathologiques à l'origine des troubles apporteront certainement des informations utiles pour développer de nouvelles stratégies préventives ou thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

[1] Cilia R, van Eimeren T. Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. Brain Struct Funct. 2011;216(4):289-99.

[2] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et *al.* Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. Lancet Neurol. 2009;8(12):1140-9.

[3] Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. Curr Opin Neurol. 2011;24(4):324-30.

[4] Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et *al.* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013; 368(7):610-22.

[5] Sacks OW, Messeloff CR, Schwartz WF. Long-term effects of levodopa in the severely disabled patient. JAMA. 1970;213(13):2270.

[6] Seedat S, Kesler S., Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. Depress Anxiety. 2000;11(4):185-6.

[7] Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, et *al.* Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? Mov Disord. 2000;15(5):869-72.

[8] Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 2001;24(3):170-2.

[9] Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(11):1561-70.

[10] Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et *al.* Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. Neurology. 2006;66(11):1750-2.

[11] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et *al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol. 2010; 67(5):589-95.

[12] Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et *al.* Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. Neurology. 2006;67(7):1254-7.

[13] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et *al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. Arch Neurol. 2006;63(7):969-73.

[14] Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. Mov Disord. 2007;22(12):1757-63.

[15] Pineau F, Schupbach M, Corvol JC, Flamand-Rouviere C, Vidailhet M, Roze E. Long-standing paraphilia induced by dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010; 25(7): 963-5.

[16] Pereira B, Llorca PM, Durif F, Brousse G, Blanc O, Rieu I, et *al.* Screening hypersexuality in Parkinson's disease in everyday practice. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19(2):242-6.

[17] Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. Mov Disord. 2006;21(4):524-9.

[18] Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(4):423-8.

[19] Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 2004;17(4):393-8.

[20] Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. Neurology. 2005;65(10):1570-4.

[21] Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G. et *al.* Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20(1):77-81.

[22] Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchere F, Jouve E, Regis J, et *al.* Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2013;84(8):868-74.

[23] Lhommee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A et *al.* Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. Brain. 2012; 135(Pt 5):1463-77.

[24] Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD et *al.* Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. Mov Disord. 2004;19(4):397-405.

[25] Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(4):578-86.

[26] Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. Mov Disord. 2004;19(4):367-70.

[27] Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(8):1179-81.

[28] Schapira AH. Neuroprotection and dopamine agonists. Neurology. 2002;58(4 Suppl 1):S9-18.

[29] Fayard C, Bonaventure A, Benatru I, Roze E, Dumurgier J, Moisan F, et *al.* Impact of recommendations on the initial therapy of Parkinson's disease: a population-based study in France. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(7):543-6.

[30] Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(6):863-8.

[31] Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, et *al.* Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. BMC Neurol. 2011;11:117.

[32] Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012; 25(4):208-14.

[33] Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Montastruc JL, et *al.* Do Parkinson's disease patients disclose their adverse events spontaneously? Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(5):857-65.

[34] Ardouin C, Chereau I, Llorca PM, Lhommee E, Durif F, Pollak P, et *al.* Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. Rev Neurol. (Paris) 2009; 165(11):845-56.

[35] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et *al.* Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(10):1461-7.

[36] Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2012.

[37] Weintraub D, Papay K, Siderowf A. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. Neurology. 2013;80(2):176-80.

[38] Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, et *al.* Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(3):202-7.

[39] Carriere N, Kreisler A, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A cohort of 35 patients. Rev Neurol (Paris). 2012;168(2):143-51.

[40] Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et *al.* Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(1):75-80.

[41] Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. Arch Neurol. 2010;67(1):58-63.

[42] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et *al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26 Suppl 3:S42-80.

[43] Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. Ann Neurol. 2010;68(3):400-4.

[44] Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et *al.* Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. Ann Neurol. 2010;68(6):963-8.

[45] Papay K, Xie SX, Stern M, Hurtig H, Siderowf A, Duda JE, et *al.* Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: A placebo-controlled study. Neurology. 2014; 83(9):826-33.

[46] Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. Nat Neurosci. 2005;8(4):484-9.

[47] Witjas T, Eusebio A, Fluchere F, Azulay JP. Addictive behaviors and Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). 2012;168(8-9):624-33.

[48] Kim YE, Kim HJ, Lee JY, Yun JY, Kim JY, Paek SH, et *al.* Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. J Clin Neurosci. 2013;20(7):964-9.

[49] Moum SJ, Price CC, Limotai N, Oyama G, Ward H, Jacobson C, et *al.* Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. PLoS One. 2012;7(1):e29768.

[50] Vorspan F, Mallet L, Corvol JC, Pelissolo A, Lepine JP. Treating addictions with deep brain stimulation is premature but well-controlled clinical trials should be performed. Addiction. 2011;106(8):1535-6 ; author reply 1537-8.

DISCUSSION

M. Jean-François ALLILAIRE

Vous n'avez pas eu le temps d'évoquer le modèle quasi-expérimental d'addiction au sexe et à l'internet qu'a été à ses débuts la DBS chez les parkinsoniens. Qu'en est-il aujourd'hui, sachant qu'à l'époque des débuts de la DBS à la Salpêtrière, une des solutions thérapeutiques adaptées devant cette véritable complication « psychiatrique » de la DBS consistait à modifier les paramètres de stimulation ?

La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est utilisée chez les patients parkinsoniens jeunes ayant des complications motrices (fluctuations motrices et dykinésies). Cette population est particulièrement exposée au risque d'addiction comportementale associé à la prise d'agonistes dopaminergiques. Les données de la littérature reste controversée quant à l'effet de la stimulation cérébrale puisque des cas d'aggravation de ces troubles du comportement sont rapportés mais aussi des cas d'amélioration. Ces résultats discordant sont sans doute expliqué par le fait que le traitement dopaminergique est modifié en post-opératoire (diminution de la levodopa mais souvent augmentation des agonistes) et qu'il est difficile de juger de l'effet de la seule stimulation cérébrales. Des études dans lesquelles ces facteurs sont contrôlés sont actuellement en cours.

M. Pierre GODEAU

Les troubles d'addiction chez les parkinsoniens sont-ils les prédictifs d'une démence à long terme ?

Les anomalies du système sérotoninergique sont-elles en jeu dans les accidents d'hypertension artérielle pulmonaire parfois observés avec les anti-parkinsoniens ?

Il n'y a actuellement pas d'étude montrant une association entre troubles du comportement de type addiction comportementale et apparition d'une démence à long terme. Plusieurs études ont montré que les troubles du comportement n'étaient pas associés à une atteinte cognitive particulière. Cependant, les addictions comportementales ont été récemment associées aux troubles du comportement en sommeil paradoxal chez les patients parkinsoniens (Fantini et *al.*, JNNP. 2014) et il existe des études suggérant que ces derniers sont prédictifs de démence.

L'implication du système sérotoninergique dans ces addictions comportementales secondaires aux agonistes dopaminergiques est possible comme le suggèrent certaines études de pharmacogénétique. Cependant, une association génétique a été suggérée entre troubles du comportement et récepteurs 5HT2A de la sérotonine (Lee et *al.*, 2012), alors que les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) sont plutôt supposées être en rapport avec les récepteurs 5HT2B (voir par exemple Launay et *al.*, 2002). Par ailleurs, les HTAP ont surtout été rapportées avec les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (ayant une affinité pour les récepteurs 5HT2B) ce qui n'est pas le cas des agonistes de nouvelle génération (non ergotés) pourvoyeurs de troubles du comportement.

M. Philippe BOUCHARD

Qu'en est-il des addictions pathologiques observées en dehors de la maladie de Parkinson, notamment chez les patients hyperprolactinémiques traités par agonistes dopaminergiques. Observe-t-on les mêmes facteurs favorisants ?

Le jeu compulsif est-il comparable au comportement des traders, chez qui le rôle des hormones est évoqué (testostérone) ?

Des études récentes suggèrent qu'il existe un risque accru d'addiction comportementale chez les sujets traités par agonistes dopaminergiques pour d'autres indications comme l'hyperprolactinémie (Martinkova *et al.,* 2011). Cependant la prévalence de ces troubles dans cette pathologie reste à préciser.

Le jeu compulsif est retrouvé de manière plus fréquente chez les patients parkinsoniens de sexe masculin que chez les patients de sexe féminin (Weintraub *et al.,* 2010). Dans la maladie de Parkinson, l'effet des différentes hormones n'a pas pour l'instant été exploré.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1309-1325, séance du 14 octobre 2014

COMMUNICATION

Addiction aux jeux d'argent : apport des neurosciences et de la neuroimagerie

Mots-clés : Addiction comportementale. Cerveau neuroimagerie. Récompense

Gambling addiction: insights from neuroscience and neuroimaging

Key-words (Index medicus): Behavioral addiction. Brain. Neuroimaging. Reward

Guillaume SESCOUSSE *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Bien que la plupart des individus considère les jeux d'argent comme une activité récréative, certains joueurs perdent le contrôle et tombent dans une spirale de jeu compulsif aux conséquences dramatiques. Les nombreuses similitudes avec l'addiction aux substances ont conduit la communauté psychiatrique à redéfinir le jeu pathologique comme une addiction comportementale. Un certain nombre d'hypothèses neurobiologiques issues de ce cadre théorique ont été testées ces dix dernières années, notamment à l'aide de la neuroimagerie. Comme dans le cas de l'addiction aux substances, un faisceau d'observations indique un rôle central de la dopamine dans le jeu pathologique. Cependant, le mécanisme sous-jacent semble différent et reste encore mal compris. Les études neuropsychologiques montrent des déficits en termes de prise de décision chez les joueurs pathologiques, ainsi qu'un manque d'inhibition et de flexibilité cognitive. Ces troubles des fonctions dites « exécutives » indiquent vraisemblablement un dysfonctionnement au niveau des lobes frontaux. Enfin, les études d'IRM fonctionnelle laissent apparaître une réactivité anormale des structures cérébrales du « système de récompenses », en particulier au niveau du striatum et du cortex préfrontal ventro-médian. Tandis que ces structures sont sur-activées par les indices environnementaux associés au jeu, elles sont sous-activées par les gains monétaires. Cependant, les études réalisées à ce jour restent encore trop peu nombreuses et trop hétérogènes pour construire un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Une réplication des résultats et une diversification des approches de recherche seront nécessaires dans les années

* Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, Netherlands ; e-mail : g.sescousse@donders.ru.nl

Tirés à part : Docteur Guillaume Sescousse, même adresse
Article reçu le 20 septembre 2014, accepté le 20 octobre 2014

à venir, afin d'aboutir à un tel modèle permettant d'informer efficacement les stratégies de traitement et de prévention.

SUMMARY

Although most people consider gambling as a recreational activity, some individuals lose control and enter into a spiral of compulsive gambling with dramatic consequences. The many similarities with substance addiction have led psychiatrists to redefine pathological gambling as a behavioural addiction. A number of neurobiological hypotheses originating from this framework have been tested in the past ten years, in particular using neuroimaging. Similarly to substance addiction, a number of observations indicate a central role for dopamine in pathological gambling. However, the underlying mechanism seems to be different and is still poorly understood. Neuropsychological studies have shown decision-making deficits in pathological gamblers, accompanied by a lack of inhibition and cognitive flexibility. This disruption of so-called '' executive functions '' is typical of frontal lobe dysfunction. Finally, functional MRI studies have revealed abnormal reactivity within the brain regions of the '' reward system '', including the striatum and ventro-medial prefrontal cortex. These regions are over-activated by gambling cues, and under-activated by monetary gains. However, the scarcity and heterogeneity of brain imaging studies currently hinders the development of a coherent neurobiological model of pathological gambling. Further replications and diversification of approaches will be needed in the coming years in order to produce such a model that will have the ability to inform prevention and treatment strategies.

LE JEU PATHOLOGIQUE EN TANT QU'ADDICTION COMPORTEMENTALE

La pratique des jeux de hasard et d'argent [1] consiste à miser une somme d'argent sur le résultat d'un évènement incertain, dans l'espoir d'obtenir une somme d'argent encore plus grande. Le jeu est répandu à travers de nombreuses cultures [51], et prend une place de plus en plus importante dans les activités de loisir. En France par exemple, les dépenses de jeu par habitant ont été multipliées par 4,5 entre 1982 et 2012. Ces dépenses atteignent aujourd'hui 10 % du buget de loisirs des Français, dont près d'un sur deux déclare avoir joué à un jeu d'argent au cours des 12 derniers mois [2]. Compte-tenu de la libéralisation récente de certains jeux en ligne, il y a fort à parier que cette tendance devrait encore s'amplifier dans les années à venir.

Alors que les jeux d'argent représentent une activité récréative chez la plupart des individus, certains joueurs perdent le contrôle et finissent par jouer de façon excessive, voire compulsive. Cette spirale conduit alors bien souvent à des conséquences dramatiques sur le plan financier, personnel et professionnel. Dans sa forme

[1] La langue française ne possède pas de mot désignant spécifiquement les jeux de hasard et d'argent, tel que le terme « gambling » en anglais. Pour simplifier, le simple vocable « jeu » sera fréquemment utilisé par la suite pour désigner les jeux de hasard et d'argent.

[2] Chiffres fournis par l'Observatoire des Jeux : www.economie.gouv.fr/observatoire-des-jeux

la plus sévère, le *jeu pathologique,* est reconnu comme une maladie psychiatrique dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [1]. Le diagnostic de jeu pathologique obéit à des critères précis (Tableau 1), et sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % dans les pays occidentaux [65, 67]. Longtemps considéré comme un « trouble du contrôle des impulsions », le jeu pathologique a été récemment redéfini comme une addiction dans le DSM-5 (et rebaptisé « gambling disorder »), et constitue à ce titre la première « addiction comportementale » officiellement reconnue comme telle. Cette reclassification a été motivée par un faisceau d'indices qui suggèrent une étiologie commune avec l'addiction aux substances (i.e. drogues, alcool et nicotine). Tout d'abord, les critères de diagnostic se recoupent en grande partie, puisqu'ils incluent dans les deux cas l'existence de symptômes de tolérance, de manque et de besoin irrépressible (« craving »), en plus du sentiment de perte de contrôle et des retentissements négatifs sur la vie personnelle. On constate également une comorbidité assez forte entre le jeu pathologique et l'addiction aux substances [29, 46], probablement liée à une vulnérabilité génétique partiellement commune [25, 57]. Enfin, certains traits de personnalité en lien avec la recherche de risque et l'impulsivité sont partagés par l'addiction au jeu et aux substances.

La reconceptualisation du jeu pathologique en tant qu'addiction a des implications importantes : elle offre tout d'abord la possibilité d'explorer des hypothèses neurobiologiques issues du champ de l'addiction aux substances, et ouvre également la perspective d'un modèle « d'addiction sans drogues », permettant d'étudier les mécanismes cérébraux de l'addiction sans les effets confondants liés à l'action biochimique des drogues.

BASES NEUROBIOLOGIQUES DU JEU PATHOLOGIQUE

Différentes approches ont été utilisées pour appréhender les bases neurobiologiques du jeu pathologique. D'un côté, les études neurochimiques et génétiques se sont intéressées aux neurotransmetteurs impliqués dans le jeu, tandis que les études de neuropsychologie et neuroimagerie se sont attachés à déceler de possibles dérèglements cognitifs et cérébraux. Dans cette deuxième catégorie d'études, quatre pistes de recherches ont été principalement privilégiées [59]. La première piste concerne **l'impulsivité**, qui se manifeste par une incapacité à envisager les conséquences à long terme d'un choix et à inhiber des réponses automatiques ou un désir immédiat lors d'une décision ou d'une action. L'impulsivité semble être un facteur de vulnérabilité à l'addiction en général, et pourrait expliquer l'entêtement des joueurs à miser de l'argent malgré les forts risques de pertes. La deuxième piste concerne les processus de **prise de décision et les fonctions exécutives**, qui recouvrent notamment la planification/sélection de l'action, la flexibilité cognitive et la mémoire de travail. Ces fonctions, qui dépendent largement de l'intégrité des lobes frontaux, sont typiquement sollicitées dans les jeux d'argent. Toute atteinte des lobes frontaux est donc susceptible de conduire à des dérèglements et à un comportement inadapté en

matière de jeu. Ces deux premières pistes de recherche ont été essentiellement abordées dans les études neuropsychologiques. La troisième piste concerne la **sensibilité aux gains et aux pertes**, en relation avec les mécanismes de conditionnement instrumental. En effet, les gains d'argent reçus de façon intermittente renforcent le comportement instrumental de jeu, alors que les pertes sont censées l'affaiblir. Par conséquent, une sensibilité exacerbée aux récompenses et une sensibilité diminuée aux punitions pourraient potentiellement expliquer le comportement compulsif des joueurs, en accord avec le sentiment d'euphorie qu'ils décrivent lorsqu'ils jouent [5]. Enfin, la dernière piste de recherche concerne la **réactivité aux indices environnementaux** liés au jeu. Dans l'addiction aux drogues, les indices perceptuels liés émotionnellement à la consommation de drogue (seringue, briquet, etc.) engendrent un fort désir de consommer de la drogue, ainsi que des biais attentionnels vers les stimuli prédictifs de drogue et un risque de rechute chez les individus sevrés [28, 69]. Par analogie, il se pourrait que les indices liés au jeu induisent des réactions similaires chez les joueurs pathologiques. Ces deux dernières pistes de recherche ont été davantage explorées dans les études de neuroimagerie.

Tableau 1. — Critères de diagnostic du jeu pathologique tels que définis dans le DSM-5. Le jeu pathologique est défini comme une pratique « persistente, récurrente et problématique du jeu », objectivée par la présence d'au moins quatre des critères ci-dessus pendant une période de 12 mois.

1.	Préoccupation par le jeu (exemple : préoccupation par la remémoration d'expériences de jeu passées ou par la prévision de tentatives prochaines ou par les moyens de se procurer de l'argent pour jouer)
2.	Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré
3.	Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu.
4.	Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu.
5.	Joue pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dysphorique (exemple : des sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression)
6.	Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour « se refaire »)
7.	Ment à sa famille, à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu
8.	Met en danger ou perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu
9.	Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu

Études neurochimiques et génétiques : le rôle de la dopamine

De nombreuses études sur l'addiction aux substances ont mis en avant le rôle central de la dopamine. Ce neuromodulateur, présent en abondance dans les structures sous-corticales telles que le striatum et impliqué dans les processus de récompense et de renforcement, est libéré de façon massive par la plupart des substances psychoactives [62]. Dans les années 2000, une influente série de travaux utilisant la Tomographie par Émission de Positons (TEP) a montré une diminution systémati-

que de la densité des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum de personnes dépendantes à la cocaïne, à l'héroïne, à la méthamphétamine ou à l'alcool [62]. Ce résultat a été interprété dans le cadre de la théorie hypodopaminergique de l'addiction ; selon cette théorie, une sous-stimulation du système dopaminergique diminuerait la sensibilité aux récompenses (d'où le nom de la théorie : « reward deficiency syndrome »), et engendrerait une consommation abusive de drogues afin de compenser ce déficit [15]. Cependant, les récentes études de TEP menées sur le jeu pathologique n'ont pas permis de valider cette hypothèse dans le cadre de l'addiction aux jeux d'argent. Ainsi, même si deux de ces études ont montré une corrélation inverse entre la sévérité des sympômes de jeu et la densité de récepteurs D2, aucune de ces études n'a pu montrer une diminution systématique par rapport à des sujets contrôles [7, 14, 34, 38]. À l'inverse, une récente étude a montré une libération accrue de dopamine chez les joueurs à la suite d'une stimulation pharmacologique [6].

De façon similaire, les rares études pharmacologiques menées jusqu'à présent ont apporté des résultats hétérogènes. Dans une première étude, Zack et Poulos se sont intéressés aux effets des amphétamines (agoniste dopaminergique) sur le comportement de joueurs pathologiques, en se basant sur l'observation que l'administration d'une petite dose d'amphétamines chez des toxicomanes semble jouer un rôle d'amorce motivationnelle. Leurs résultats ont confirmé cette prédiction, en montrant une augmentation du désir de jeu et de la vitesse de lecture de mots liés au jeu chez les joueurs [70]. Cependant, de façon inattendue, les mêmes effets ont été observés dans une deuxième étude où les joueurs recevaient cette fois de l'halopéridol, un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 [71]. Une explication possible de cette contradiction apparente réside dans l'hypothèse qu'une faible dose d'antagoniste dopaminergique pourrait agir sur les auto-récepteurs présynaptiques inhibiteurs, augmentant ainsi la transmission dopaminergique [11]. Bien que ces études confirment le rôle effectif de la dopamine dans le comportement de jeu, elles n'apportent malheureusement pas de réponse sur la direction de cet effet dans le jeu pathologique.

Parallèlement, plusieurs études se sont intéressées aux variations génétiques supposées affecter la fonction dopaminergique au niveau cérébral. Ces études se sont penchées entre autres sur le gène DRD2 codant pour les récepteurs D2, et en particulier sur le polymorphisme Taq1A qui influence la densité des récepteurs D2 au niveau cérébral et a été associé à addiction aux substances [42]. Une première étude a montré une association de ce polymorphisme avec le jeu pathologique, allant plutôt dans le sens d'une réduction de la concentration en récepteurs D2 et donc de l'hypothèse hypodopaminergique [16]. Ce résultat est cependant à considérer avec précaution, dans la mesure où il n'a pas été reproduit dans une étude plus récente [20], et où l'association du polymorphisme Taq1A avec le gène DRD2 et la régulation des récepteurs dopaminergiques D2 a été remise en question [39]. D'autres associations ont néanmoins été montrées entre le jeu pathologique et les gènes DRD4 [18, 43] et DRD1 [17, 20], confirmant l'implication vraisemblable de la dopamine dans le dérèglement du comportement de jeu.

Un dernier argument de poids vient étayer cette hypothèse. Il est issu d'observations cliniques répétées montrant l'apparition de comportements addictifs chez un certain nombre de patients parkinsoniens. Ces patients, atteints d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et souffrant notamment de troubles liés à la motricité, sont typiquement soignés avec des traitements substitutifs tels que la levo-dopa ou des agonistes dopaminergiques. Or chez une fraction d'entre eux, ce traitement engendre des symptômes de jeu pathologique, mais aussi d'hypersexualité, d'achat compulsif ou de boulimie [24, 66]. Ainsi, l'incidence du jeu pathologique chez ces patients est de l'ordre de 8 %, en comparaison du chiffre de 1 à 2 % rencontré dans la population générale, et semble davantage lié aux traitements par agonistes dopaminergiques, qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs D3 présents en grande quantité dans le striatum ventral [26]. Les facteurs de risque liés au développement de ces comportements addictifs incluent l'apparition précoce de la maladie, des antécédents d'alcoolisme, ainsi que des scores élevés sur les échelles d'impulsivité et de recherche de sensation [64]. Ces facteurs rejoignent ceux prédisposant à l'addiction aux drogues dans la population générale, et suggèrent donc une certaine vulnérabilité prémorbide chez ces patients. Bien que la nature de l'interaction entre la maladie de Parkinson et le mécanisme d'action des agonistes dopaminergiques reste encore à élucider, ces observations empiriques mettent en évidence le rôle de la dopamine dans le développement du jeu pathologique. L'une des hypothèses proposées suggère que le traitement par agonistes, destiné essentiellement à restaurer la fonction dopaminergique dans le striatum dorsal — spécialisé dans les fonctions motrices- pourrait provoquer une overdose de dopamine dans le striatum ventral — spécialisé dans les fonctions motivationelles, et relativement épargné dans la maladie de Parkinson [21]. Ce mécanisme, qui pourrait expliquer le comportement compulsif de certains patients, irait donc dans le sens d'une vision hyperdopaminergique de l'addiction, à l'inverse de la théorie du « reward deficiency syndrome ».

Globalement, ces données confirment l'idée d'un dérèglement probable de la fonction dopaminergique dans le jeu pathologique, mais restent trop hétérogènes pour tirer des conclusions claires quant aux mécanismes précisément impliqués. Par ailleurs, il est à noter que d'autres neurotransmetteurs, tels que la sérotonine et la noradrénaline, semblent également jouer un rôle dans le développement du jeu pathologique [29, 47].

Études neuropsychologiques : le rôle des fonctions exécutives frontales

L'approche neuropsychologique consiste à évaluer l'intégrité d'un certain nombre de fonctions cognitives fondamentales à l'aide de tâches comportementales standardisées, afin de déceler de potentielles atteintes neurologiques. D'après une revue détaillée de la littérature réalisée par Goudriaan et *al.* [29], il n'existe pas de preuves tangibles en faveur de déficits dans les domaines du langage, de la perception, de la mémoire ou des fonctions intellectuelles dans le jeu pathologique. En revanche,

plusieurs études suggèrent une atteinte des fonctions exécutives frontales, comme le démontre l'altération des performances observée dans la « Wisconsin card sorting task », qui mesure la flexibilité cognitive des participants dans un contexte où ils doivent détecter des changements arbitraires de règles d'association, et dans le test de Stroop, qui évalue la capacité des participants à inhiber un réflexe de lecture lorsqu'on leur demande d'énoncer la couleur de mots écrits [10]. De façon plus subtile, les joueurs pathologiques semblent également présenter des problèmes de mémoire de travail, qui pourraient refléter un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral [10, 59].

Les déficits des joueurs pathologiques en termes d'impulsivité et de prise de décision risquée sont plus évidents. Pour évaluer ces déficits, plusieurs études ont utilisé le paradigme classique de « l'Iowa Gambling Task » (IGT) [4]. Dans cette tâche, les participants peuvent effectuer librement des choix entre quatre tas de cartes associées à des gains ou à des pertes monétaires. Deux tas considérés comme « prudents » comportent des gains modérés et des pertes plus faibles encore, conduisant sur le long terme à un gain net d'argent. À l'inverse, deux tas « risqués » comportent des gains importants mais des pertes d'amplitude encore plus grande, conduisant sur le long terme à une perte d'argent. Les participants, qui découvrent ces contingences au fur et à mesure de leurs choix, développent généralement une préférence pour les deux tas « prudents » après une centaine de tirages. À l'inverse, les patients atteints de lésions dans le cortex préfrontal ventro-médian maintiennent typiquement une préférence pour les tas « risqués », et perdent ainsi de l'argent. Les études menées chez des joueurs pathologiques ont révélé des performances similaires à celles des patients cérébrolésés, soulignant un possible dérèglement des processus de décision au niveau du cortex préfrontal ventro-médian [9, 30, 35, 53]. Ce résultat, par ailleurs cohérent avec les déficits observés dans l'addiction aux substances [3], a été interprété selon les études comme un désir de « se refaire » suite à l'accumulation de pertes (« loss chasing »), une perturbation des marqueurs somatiques reflétant la saillance émotionnelle des gains et des pertes, ou un manque de flexibilité cognitive. Bien que la dernière explication paraisse privilégiée, car en accord avec les problèmes de flexibilité généralement observés chez les joueurs [59], ces différentes interprétations sont particulièrement difficiles à départager. En effet, l'IGT est une tâche complexe recrutant différents processus cognitifs liés au renforcement, à l'apprentissage, à la mémoire de travail et à la prise de décision, et leur séparation au niveau comportemental est délicate [12]. Par conséquent, bien que l'IGT illustre sans équivoque le comportement inadapté des joueurs pathologiques en contexte de prise de décision risquée, l'intérêt de cette tâche reste limité pour la compréhension des bases cognitives et neurobiologiques de ce dérèglement.

Parallèlement, d'autres tâches plus simples à base de jeu d'argent ont été utilisées, comme la « Game of Dice Task » et la « Cambridge Gambling Task ». Contrairement à l'IGT, ces tâches offrent aux participants la possibilité de choisir leurs mises et le niveau de risque en toute connaissance de cause, et sollicitent très peu les mécanismes d'apprentissage, de mémoire de travail et de flexibilité cognitive. Les

résultats observés sont similaires à ceux de l'IGT, et montrent une proportion élevée de choix risqués et désavantageux sur le long terme chez les joueurs, confirmant ainsi un déficit central lié à la prise de décision [8, 13]. La relation exacte entre ce déficit et les problèmes de fonctions exécutives reste cependant un sujet de débat : alors que certaines études ont mis en évidence une corrélation entre ces deux perturbations [8], d'autres ont rapporté une perturbation des processus de prise de décision en l'absence de problèmes de flexibilité cognitive ou de mémoire de travail [9, 13]. Enfin, d'autres tâches à base de choix intertemporels ou d'échantillonnage d'information ont mis en évidence une certaine impulsivité cognitive chez les joueurs pathologiques [13, 44], en accord avec les scores élevés obtenus sur les échelles psychométriques [45] et l'hypothèse selon laquelle l'impulsivité serait un facteur de vulnérabilité à l'addiction et au jeu pathologique en particulier [61].

Globalement, les études neuropsychologiques montrent des déficits évidents en termes de prise de décision risquée chez les joueurs, probablement liés à un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal ventro-médian. Ces déficits s'accompagnent de troubles plus diffus des fonctions exécutives, qui s'expriment par un manque de flexibilité cognitive et d'inhibition, ainsi que par une forme d'impulsivité. L'interprétation de ces résultats est cependant limitée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les critères de sélection des participants varient beaucoup d'une étude à l'autre, concernant à la fois le diagnostic de jeu pathologique et l'inclusion des comorbidités psychiatriques. Cette hétérogénéité limite la validité des comparaisons entre études et des conclusions générales que l'on peut en tirer. De plus, bien que la plupart des tâches utilisées présentent l'avantage d'être écologiques (i.e. proches de la réalité), elles sont corollairement peu spécifiques vis-à-vis des mécanismes cognitifs qu'elles recrutent, ce qui a également tendance à limiter l'interprétation des résultats. Notons enfin que les joueurs pathologiques sont connus pour entretenir un certain nombre de croyances irrationnelles et de distorsions cognitives qui façonnent leur comportement de jeu [11], mais que très peu d'études se sont intéressées à leur impact sur les déficits de prise de décision décrits plus hauts.

Études de neuroimagerie : le rôle du système de récompense

L'avènement de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionelle (IRMf) à la fin des années 1990 a permis un examen plus direct des mécanismes cérébraux associés au jeu pathologique. La plupart de ces études se sont penchées sur la problématique de la sensibilité aux gains et aux pertes, ainsi que sur la réactivité aux indices environnementaux. Les régions cérébrales recrutées par ces processus cognitifs — incluant notamment le striatum, l'amygdale, le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex orbitofrontal — forment ce que l'on appelle le « système de récompense », dont le fonctionnement a été bien décrit chez le sujet sain.

Les premières études se sont intéressées à la sensibilité des joueurs pathologiques vis-à-vis des gains et pertes monétaires délivrés dans un contexte de jeu de hasard ou d'apprentissage. Le principal résultat de ces études montre une hypoactivation du

système de récompense en réponse aux gains monétaires chez les joueurs, notamment au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal [10, 23, 52] (Figure 1). Ce résultat a été interprété dans le cadre théorique du « reward deficiency syndrome » (cf section 2.1), qui considère l'addiction comme le résultat d'une hyposensibilité chronique à la récompense. Cependant, d'autres études plus récentes n'ont pas reproduit ce résultat, et ont trouvé au contraire des indices d'hypersensibilité à la récompense chez les joueurs pathologiques. En comparant directement gains et pertes dans un jeu de blackjack, Miedl et *al.* (2010) ont en effet montré une activité exacerbée au sein d'un circuit fronto-pariétal. Parallèlement, dans une expérience d'électroencéphalographie examinant les gains obtenus dans les essais risqués d'un jeu de blackjack, Hewig et *al.* (2010) ont mis en évidence une nette amplification de la réponse neuronale issue du cortex cingulaire antérieur chez les joueurs. Plusieurs études se sont également focalisées sur la période d'anticipation des gains monétaires, qui correspond à la phase d'attente et d'incertitude dans les jeux d'argent. Alors qu'une première étude a montré une réactivité diminuée du système de récompense chez les joueurs [2], une deuxième étude a montré au contraire une réactivité exacerbée dans le striatum dorsal lors de l'anticipation de larges gains monétaires [60]. L'origine de ces incohérences, qui rappellent celles observées dans le champ de l'addiction aux substances [33], fait actuellement l'objet d'un intense débat [37]. Récemment, une étude menée dans notre laboratoire a proposé l'idée que le processus pertinent à étudier n'était peut-être pas la sensibilité aux récompenses monétaires, mais la sensibilité aux récompenses *non*-monétaires : en effet, en cas d'hyposensibilité chronique aux récompenses non-monétaires (telles que la nourriture, le sexe...), la motivation pour les récompenses monétaires prendrait automatiquement le dessus et mènerait *in fine* à un comportement tourné quasi-exclusivement vers les jeux d'argent. Pour tester cette hypothèse nous avons comparé les réponses cérébrales à des stimuli prédisant des gains monétaires ou des images érotiques. Les résultats ont confirmé nos prédictions : alors que les sujets sains présentaient des réponses cérébrales similaires dans le striatum pour les deux types de récompenses, les joueurs présentaient une nette diminution de réactivité pour les images érotiques par rapport aux gains monétaires [55]. Cette différence de réactivité, qui s'est trouvée corrélée à la sévérité des symptômes de jeu, pourrait être un marqueur clé de l'addiction au jeu.

En lien avec la sensibilité aux gains et aux pertes, plusieurs études ont suggéré des dérèglements des mécanismes d'apprentissage et « d'erreur de prédiction ». Les erreurs de prédiction sont des signaux de surprise qui reflètent la différence entre la valeur ressentie et la valeur attendue des récompenses. Ces signaux sont émis par le mésencéphale et sont ensuite transmis au striatum. Ils jouent un rôle primordial dans l'apprentissage de la valeur attendue des récompenses : si la valeur attendue est moins importante que la valeur ressentie, l'erreur de prédiction est positive, et contribue à augmenter la valeur attendue dans le futur ; si la valeur attendue est plus importante que la valeur ressentie, l'erreur de prédiction est négative, et contribue à diminuer la valeur attendue dans le futur (Schultz, 2000). Voon et *al.* (2010) ont

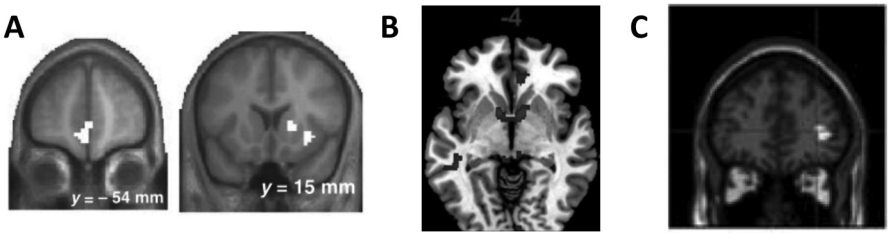


FIG. 1. — ***Hypoactivation du système de récompense en réponse à des gains monétaires chez des joueurs pathologiques***. *Cette hypoactivation a été observée au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal ventro-médian dans une étude de Reuter et al.* (2005) **(A)** *et une étude de Chase et clark (2010)* **(B)**, *ainsi que dans le cortex préfrontal ventro-latéral droit dans une étude de Ruiter et al (2009)* **(C)**.

étudié les mécanismes d'erreur de prédiction dans une tâche d'apprentissage par renforcement, chez des patients parkinsoniens ayant développé des comportements addictifs suite à leur traitement dopaminergique (cf. section 2.1). Les résultats ont montré un effet potentialisateur de la dopamine chez ces patients, matérialisé par une amplification du signal d'erreur de prédiction positive issu du striatum ventral. Un tel mécanisme pourrait expliquer une sensibilité biaisée en faveur des récompenses, et donc un comportement addictif. Dans le cadre des jeux d'argent, Chase et Clark (2010) se sont intéressés à l'effet « near-miss », qui fait référence au sentiment ressenti lorsque l'on perd et que l'on était très proche de gagner (comme lorsque le dernier rouleau d'une machine à sous s'arrête à seulement une position de la combinaison gagnante). Chez des individus normaux, les évènements « near-miss » renforcent le comportement instrumental de jeu et activent le système de récompense (en particulier le striatum), reflétant possiblement le calcul d'une erreur de prédiction positive (Clark et *al.*, 2009). Or chez les joueurs pathologiques, Chase et Clark (2010) ont observé une corrélation entre la réponse du mésencéphale aux évènements « near-miss » et la sévérité des symptômes de jeu. Ce résultat suggère que la distorsion cognitive et neurophysiologique liée aux « near-miss » pourrait être un marqueur de l'addiction au jeu.

Sur le modèle de nombreuses études d'IRMf menées dans le champ de l'addiction aux substances, une poignée d'expériences a également étudié la réactivité des joueurs pathologiques aux indices environnementaux prédictifs du jeu. Dans une première étude, Potenza et *al.* [49] ont utilisé des vidéos d'acteurs faisant des descriptions émotionnelles de leur expérience de jeu au casino. Les résultats ont montré que le désir de jeu (« craving ») provoqué par ces vidéos était associé à une baisse d'activité dans le cortex préfrontal ventro-médian, le striatum et le thalamus des joueurs pathologiques par rapport aux participants sains. Ce résultat est surprenant, dans la mesure où la majorité des études sur l'addiction aux substances ont rapporté des hyperactivations dans ces mêmes régions [22, 27]. Il faut noter cependant que la complexité des vidéos utilisées, présentant des indices de jeu de façon

indirecte à travers la description d'un acteur, rend l'interprétation de ces résultats relativement délicate. À l'opposé de cette première étude, deux autres expériences ont trouvé des hyperactivations cérébrales chez des joueurs pathologiques visionnant des photos ou des vidéos illustrant des scènes de jeu dans des casinos [19, 31]. Dans les deux cas, les régions hyperactivées comprenaient le cortex préfrontal dorso-latéral, le gyrus parahippocampique et le cortex occipital, tandis que l'étude de Goudriaan et *al.* a également rapporté le cortex cingulaire postérieur et l'amygdale. Étant donnée le rôle attribué à ces régions dans les processus mnésiques, émotionnels et visuels, les auteurs ont interprété ces résultats comme un signe de la saillance exacerbée des indices de jeu chez les joueurs pathologiques. Enfin, deux études se sont intéressées à la phase d'évaluation du risque dans un jeu de blackjack [40, 50]. Les résultats ont mis en évidence une augmentation d'activité dans le striatum et le cortex orbitofrontal des joueurs pathologiques dans les essais à haut risque en comparaison des essais à faible risque. D'après les auteurs, ce résultat refl èterait l'excitation importante ressentie par les joueurs dans les situations à risque, et donc le potentiel addictif élevé de ces situations. Globalement, les études de réactivité aux indices environnementaux sont relativement hétérogènes dans leurs méthodologies et leurs résultats, et ne permettent pas vraiment de tirer des conclusions générales.

Enfin, deux études se sont penchées sur les corrélats cérébraux de la prise de décision et le rôle des fonctions exécutives dans le jeu pathologique. Reprenant le paradigme de Stroop issu de la neuropsychologie (cf. section 2.2), Potenza et *al.* (2003a) ont montré une hypoactivation dans le cortex préfrontal ventro-médian des joueurs. Bien que ce résultat soit compatible avec une explication en termes de déficit d'inhibition, il reste difficile à interpréter dans la mesure où les joueurs ont obtenu des performances semblables aux participants sains dans cette expérience. De façon similaire, une autre étude a montré une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian lors de la phase de décision d'une version modifiée de l'IGT (cf. section 2.2), mais encore une fois, l'interprétation est délicate en raison de l'absence de différence comportementale, et du diagnostic simultané d'addiction aux substances dans le groupe des joueurs pathologiques [58].

Les études de neuroimagerie sur le jeu pathologique restent encore trop peu nombreuses et hétérogènes pour envisager à ce jour la construction d'un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Deux grandes tendances se dégagent néanmoins. Tout d'abord, de façon cohérente avec les études neuropsychologiques, les joueurs pathologiques semblent présenter une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian, aussi bien en réponse à des gains monétaires que lors de la prise de décision. De plus, la présentation d'indices environnementaux liés au jeu semble engendrer des hyperactivations au niveau cérébral, reflétant probablement une forme d'hyper-réactivité aux stimuli conditionnés par le jeu. Ce phénomène pourrait être exacerbé par une hypo-sensibilité aux récompenses non-monétaires, qui augmente par contraste la saillance motivationnelle des récompenses monétaires.

CONCLUSION

L'étude du jeu pathologique à l'aide des approches neuroscientifiques est un domaine de recherche encore jeune et en pleine expansion. L'état actuel des recherches suggère un dysfonctionnement des circuits cérébraux de la récompense, ainsi qu'une altération des fonctions exécutives et de prise de décision. Les résultats obtenus restent cependant hétérogènes, et de nombreuses zones d'ombre persistent : quel est le rôle exact joué par la dopamine dans ces dysfonctionnements ? Les joueurs souffrent-ils d'une *hyper*sensitibilité ou d'une *hypo*sensibilité aux récompenses ? Ces dysfonctionnements cérébraux précèdent-ils la maladie, ou sont-ils le résultat d'une exposition répétée aux jeux d'argent ? Pour répondre à ces questions, il sera important dans les prochaines années de diversifier les approches d'investigation. Le développement de modèles animaux du jeu pathologique est une voie particulièrement intéressante, facilitant l'utilisation de manipulations pharmacologiques et la réalisation d'études longitudinales [55]. Parallèlement, l'étude des différences interindividuelles est une étape cruciale. En effet, les neuroscientifiques ont jusqu'alors ignoré l'existence de catégories de joueurs très distinctes, aux motivations et traits de personnalité très différents [41]. Cette hétérogénité de profils pourrait expliquer certaines incohérences rapportées dans la littérature, et réconcilier certaines théories divergentes. Finalement, l'utilisation des nouvelles technologies telles que les téléphones portables pourrait apporter des informations précieuses sur le comportement de jeu dans la « vraie vie ». Les mesures recueillies en laboratoire apportent des informations limitées, du fait d'un environnement très contrôlé et peu réaliste. À l'inverse, l'échantillonnage du comportement dans la vraie vie, à l'aide d'applications dédiées sur smartphones (« experience sampling ») ouvre des possibilités beaucoup plus vastes. La combinaison de cette approche avec les techniques de neuroimagerie, qui a déjà révélé des résultats très intéressants dans le domaine de l'addiction à la nicotine, semble une piste très prometteuse [68]. Ces développements devraient améliorer notre compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans le jeu pathologique, et contribuer à terme à l'amélioration des traitements et stratégies de prévention.

RÉFÉRENCES

[1] American Psychiatric Associatio. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

[2] Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, Stevens MC, Pearlson GD, Potenza MN. Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. Biological psychiatry. 2012;71:749-57.

[3] Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. Neuropsychologia. 2002;40:1675-89.

[4] Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. Cognition. 1994;50:7-15.

[5] Blaszczynski A, Nower L. A pathways model of problem and pathological gambling. Addiction (Abingdon, England). 2002;97:487-99.

[6] Boileau I, Payer D, Chugani B, Lobo DS, Houle S, Wilson AA, Warsh J, Kish SJ, Zack M. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [C]-(+)-PHNO. Mol Psychiatry. 2013.

[7] Boileau I, Payer D, Chugani B, Lobo D, Behzadi A, Rusjan PM, Houle S, Wilson AA, Warsh J, Kish SJ. The D2/3 dopamine receptor in pathological gambling: a positron emission tomography study with [11C] (+) propyl hexahydro naphtho oxazin and [11C] raclopride. Addiction (Abingdon, England). 2013;108:953-63.

[8] Brand M, Kalbe E, Labudda K, Fujiwara E, Kessler J, Markowitsch HJ. Decision-making impairments in patients with pathological gambling. Psychiatry Res. 2005;133:91-9.

[9] Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annucci A, Bellodi L. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. Biological psychiatry. 2002;51:334-41.

[10] Chase HW, Clark L. Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. J Neurosci. 2010;30:6180-7.

[11] Clark L. Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. Philosophical transactions of the Royal Society of London. 2010;365:319-30.

[12] Clark L, Cools R, Robbins TW. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. Brain Cogn. 2004;55:41-53.

[13] Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N. Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. Neuron. 2009;61:481-90.

[14] Clark L, Stokes PR, Wu K, Michalczuk R, Benecke A, Watson BJ, Egerton A, Piccini P, Nutt DJ, Bowden-Jones H. Striatal dopamine D2/D3 receptor binding in pathological gambling is correlated with mood-related impulsivity. Neuroimage. 2012;63:40-6.

[15] Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Progress in Brain Research. 2000;126:325-41.

[16] Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. Pharmacogenetics. 1996; 6:223-34.

[17] Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. Mol Psychiatry. 1997;2:44-56.

[18] Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. Am J Med Genet. 1999; 88:358-68.

[19] Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. Biological psychiatry. 2005;58:787-95.

[20] da Silva Lobo DS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, Kennedy JL. Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. J Gambl Stud. 2007; 23:421-33.

[21] Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. Neuron. 2009;61:502-10.

[22] David SP, Munafo MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM, Walton RT. Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. Biological psychiatry. 2005; 58:488-94.

[23] de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. Neuropsychopharmacology. 2009;34:1027-38.

[24] Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. Arch Neurol. 2005;62:1377-81.

[25] Eisen SA, Slutske WS, Lyons MJ, Lassman J, Xian H, Toomey R, Chantarujikapong S, Tsuang MT. The genetics of pathological gambling. Semin Clin Neuropsychiatry. 2001;6:195-204.

[26] Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. Mov Disord. 2007;22:1757-63.

[27] Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. The American journal of psychiatry. 2000;157:1789-98.

[28] Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. The American journal of psychiatry. 2002;159:1642-52.

[29] Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2004; 28:123-41.

[30] Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. Addiction. 2006;101:534-47.

[31] Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, Oosterlaan J, Veltman DJ. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. Addiction biology. 2010;15:491-503.

[32] Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH. Hypersensitivity to reward in problem gamblers. Biological psychiatry. 2010;67:781-3.

[33] Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM. Imaging brain response to reward in addictive disorders. Ann N Y Acad Sci. 2011;1216:50-61.

[34] Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, Ollikainen A, Hirvonen MM, Piepponen P, Arponen E, Alho H, Voon V, Rinne JO. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. Neuroimage. 2012;60:1992-1999.

[35] Lakey CE, Goodie AS, Campbell WK. Frequent Card Playing and Pathological Gambling: The Utility of the Georgia Gambling Task and Iowa Gambling Task for Predicting Pathology. J Gambl Stud. 2006.

[36] Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L. Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. Addiction (Abingdon, England). 2009;104:1006-15.

[37] Leyton M, Vezina P. On cue: striatal ups and downs in addictions. Biological psychiatry. 2012; 72:e21.

[38] Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. Addiction. 2011;106:383-90.

[39] Lucht M, Rosskopf D. Comment on " Genetically determined differences in learning from errors ". Science. 2008;321:200;author reply 200.

[40] Miedl SF, Fehr T, Meyer G, Herrmann M. Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. Psychiatry Res. 2010; 181:165-73.

[41] Milosevic A, Ledgerwood DM. The subtyping of pathological gambling: a comprehensive review. Clinical psychology review. 2010;30:988-98.

[42] Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. Eur Psychiatry. 2000;15:79-89.

[43] Perez de Castro I, Ibanez A, Torres P, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. Pharmacogenetics. 1997;7:345-48.

[44] Petry NM. Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. J Abnorm Psychol. 2001;110:482-7.

[45] Petry NM. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. Drug Alcohol Depend. 2001;63:29-38.

[46] Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2005;66:564-74.

[47] Potenza MN. Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. Philosophical transactions of the Royal Society of London. 2008; 63:3181-9.

[48] Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. Am J Psychiatry. 2003;160:1990-4.

[49] Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. Archives of general psychiatry. 2003;60:828-36.

[50] Power Y, Goodyear B, Crockford D. Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the Iowa Gambling Task: an fMRI study. Journal of Gambling Studies. 2012;28:623-36.

[51] Raylu N, Oei TP. Role of culture in gambling and problem gambling. Clin Psychol Rev 23:1087-114.

[52] Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. Nature neuroscience. 2004; 8:147-8.

[53] Roca M, Torralva T, Lopez P, Cetkovich M, Clark L, Manes F. Executive functions in pathologic gamblers selected in an ecologic setting. Cogn Behav Neurol. 2008;21:1-4.

[54] Schultz W. Multiple reward signals in the brain. Nature reviews. 2000;1:199-207.

[55] Sescousse G, den Ouden HE. Gambling rats and gambling addiction: reconciling the role of dopamine in irrationality. The Journal of neuroscience. 2013:33:3256-8.

[56] Sescousse G, Barbalat G, Domenech P, Dreher JC. Imbalance in the sensitivity to different types of rewards in pathological gambling. Brain. 2013;136:2527-38.

[57] Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57:666-73.

[58] Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. Hum Brain Mapp. 2007;28:1276-86.

[59] van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2010;34:87-107.

[60] van Holst RJ, Veltman DJ, Buchel C, van den Brink W, Goudriaan AE. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? Biological psychiatry. 2012; 71:741-8.

[61] Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32:777-810.

[62] Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108:15037-42.

[63] Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. Neuron. 2010;65:135-42.

[64] Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. Arch Neurol. 2007;64:212-16.

[65] Wardle H, Moody A, Spence S, Orford J, Volberg R, Jotangia D, Griffiths M, Hussey D, Dobbie F. British Gambling Prevalence Survey. National Centre for Social Research. 2010

[66] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol. 2010;67:589-95.

[67] Welte JW, Barnes GM, Tidwell M-CO, Hoffman JH, Wieczorek WF. Gambling and Problem Gambling in the United States: Changes Between 1999 and 2013. Journal of Gambling Studies. 2014:1-21.

[68] Wilson SJ, Smyth JM, Maclean RR. Integrating Ecological Momentary Assessment and Functional Brain Imaging Methods: New Avenues for Studying and Treating Tobacco Dependence. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. 2013

[69] Wrase J, Grusser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. Eur Psychiatry. 2002;17:287-91.

[70] Zack M, Poulos CX. Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. Neuropsychopharmacology. 2004;29:195-207.

[71] Zack M, Poulos CX. A D2 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. Neuropsychopharmacology. 2007;32:1678-86.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

L'addiction chez l'animal a été évoquée. Le comportement d'accumulation des boulettes, alors que le rat n'a pas faim a été signalé sous le nom de hoarding*, équivalent du*

collectionneur et l'avaricieux. Les jeux d'argent sont une addiction au sens étymologique puisque le mot addiction en latin signifie « esclave pour dette ». Ma question concerne le lobe limbique, qui mémorise les émotions. La neuroimagerie fonctionnelle l'aurait-elle oublié ?

Non, le lobe limbique n'a pas été oublié par la neuroimagerie, même s'il a peut-être reçu un intérêt moins important que le circuit de la récompense. L'un des principaux modèles neurobiologiques de l'addiction —le modèle I-RISA proposé par Nora Volkow- postule ainsi un rôle central de l'hippocampe et de l'amygdale dans les processus de mémorisation : en présence d'indices environnementaux associés à l'addiction, ces régions seraient sur-activées, ce qui aurait pour effet d'augmenter la salience / valeur émotionnelle de ces indices, et conduirait *in fine* à un comportemnt d'approche renforcé. Ce mécanisme a été observé dans diverses études de neuroimagerie et diverses addictions, validant ainsi ce modèle.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1327-1334, séance du 21 octobre 2014

Séance thématique : « L'assistance circulatoire »

COMMUNICATION

Indications des assistances circulatoires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Michel KOMAJDA *, Philippe LÉGER **

Mots-clés : Défaillance cardiaque. Assistance circulatoire mécanique

Indications of assist devices in the management of chronic heart failure

Key-words: Heart failure. Assisted Circulation

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les indications de l'assistance circulatoire mécanique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique sont de trois types : (a) l'attente de transplantation chez des patients en insuffisance cardiaque sévère ; (b)l'attente de récupération des patients présentant une situation de détresse en relation avec une pathologie aiguë ; (c)l'assistance définitive du fait de la difficulté à obtenir un nombre suffisant de greffons pour répondre aux besoins de la population.

Les critères classiques, éligibilité, correspondent à une insuffisance cardiaque sévère, résistante aux thérapies disponibles. Ils sont considérés comme trop tardifs pour beaucoup et, actuellement on insiste sur la nécessité d'envisager une indication chez les patients qui deviennent dépendants des inotropes positifs où chez lesquels, afin de maintenir une situation hémodynamique précaire, il est nécessaire d'augmenter ses doses d'inotropes. Suivant les situations, le choix se portera sur des ventricules pneumatiques para-corporels, des ventricules pneumatiques intra-corporelles ou des ventricules électromécaniques. Si il existe des signes de défaillance ventriculaire droite, une assistance bi-ventriculaire est nécessaire. En son absence, une assistance univentriculaire gauche est proposée.

* Département de Cardiologie, Institut de Cardiologie et Institut Hospitalo Universitaire ICAN, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie et GH Pitié-Salpêtrière, 47-83 Bld de l'Hôpital, 75013 Paris, France ; email : michel.komajda@psl.aphp.fr

** Praticien Hospitalier, Département Anesthésie — Réanimation, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Bld de l'Hôpital, 75013 Paris, France ; email : philippe.leger@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Michel Komajda, même adresse

Article reçu le 23 décembre 2014.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1327-1334, séance du 21 octobre 2014

Les progrès réalisés dans la technologie des systèmes d'assistance mécanique ont permis de réduire significativement la mortalité en attente de transplantation. Il ne faut toutefois pas sous-estimer les complications à type de thrombose, saignement, accidents vasculaires cérébraux, infection. Le coût des dispositifs impose également un respect strict des contre-indications.

SUMMARY

Indications of assist devices concern (a) patients with severelendstage heart failure on waiting list for heart transplantation « bridge to transplant " ; (b) " Bridge to recovery " for patients at imminent risk of death due to acute cardiac failure ; (c) " Destination therapy " with chronic implantation due to the imbalance between needs and scarcity of cardiac donors.

Classical criteria of implantation correspond to severe heart failure resistant to available therapies. In order to avoid too advanced situations, many investigators recommend to discuss assist devices in patients who are dependent on inotropic support or in whom a progressive increase in inotrope doses is needed to maintain an adequate hemodynamic status.

Choice of devices includes pneumatic paracorporeal/intracorporeal machines or electromechanical devices. In case of right and left cardiac failure, biventricular assist devices are needed. A significant reduction in death while on waiting list for heart transplant has resulted from technological progresses in assist devices.

However, the benefit/risk must be evaluated individually, taking into consideration contraindications and complications such as thrombosis, bleeding, stroke or infection.

Les techniques d'assistance circulatoire mécanique initialement réservées aux patients en insuffisance cardiaque terminale et en attente de transplantation cardiaque ont vu leurs indications s'élargir.

On retient actuellement trois grands types d'indications :

— les attentes de transplantation « Bridge to transplant » ;
— les attentes de récupération « Bridge to recovery » ;
— les assistances définitives « Destination therapy ».

L'analyse des trois grandes indications montre une évolution en faveur de l'implantation définitive, liée en particulier à l'insuffisance du nombre de greffons disponibles par rapport à la demande.

Assistance circulatoire chez le patient en attente de transplantation

La justification de l'utilisation de cette technique tient au fait que le taux de mortalité survenant chez les patients en attente de transplantation cardiaque reste élevé et de l'ordre de 10 à 20 % de l'ensemble de la population, à en juger par les statistiques fournis par l'Agence de Biomédecine [1]. La cause première de mortalité en attente de transplantation est liée à l'insuffisance cardiaque.

Les critères d'indications

Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2012, retiennent l'indication d'une assistance circulatoire uni-ventriculaire gauche (LVAD) ou bi-ventriculaire (BiVAD) en attente de transplantation cardiaque avec une classe I et un niveau B [2]

Tous les patients susceptibles de bénéficier d'une assistance circulatoire mécanique doivent être évalués selon la classification NYHA (New York Heart Association) et INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Support) (Classe 1C). [3] (Tableau 1)

Tableau 1. — Classification INTERMACS

Classe INTERMACS	Symptomatologie
1	Choc cardiogénique
2	Dégradation progressive
3	Stable mais sous inotropes
4	Symptomatique à l'effort
5	Intolérance à l'effort
6	Effort limité
7	Classe NYHA 3

Ces recommandations européennes reprennent les critères classiques d'éligibilité : présence de symptômes sévères d'insuffisance cardiaque datant d'au moins deux mois, sous traitement médical optimal et présence d'au-moins un des critères suivants : fraction d'éjection < 25 %, VO2 maximale < 12 ml/kg/mn ; présence d'au moins trois hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents ; dépendance aux inotropes positifs ; défaillance multiviscérale progressive, notamment hépatico-rénale due à un bas débit et des pressions de remplissage inadéquates (pression capillaire pulmonaire ≤ 20 mmHg, pression artérielle systolique ≤ 80-90 mmHg, index cardiaque ≤ 2 l/mn/m^2. Ces critères ne sont plus strictement utilisés car ils ne tiennent pas compte de l'évolution de la cardiopathie causale et, en raison de la déconnexion entre sévérité symptomatique et altération des paramètres hémodynamiques.

Actuellement, on tient compte essentiellement de la réponse au traitement médical et l'implantation sera décidée devant la nécessité d'augmenter les doses d'inotropes ; dégradation clinique et hémodynamique sous doses stables d'inotropes ; l'impossibilité du sevrage de ceux-ci ou la nécessité de répéter à intervalles rapprochés des cures d'inotropes positifs.

Dès lors que l'indication est posée, plusieurs critères doivent être validés [4] :

a) **Âge**. La limite d'âge la plus couramment retenue est de 65 ans. Cependant un âge supérieur ne doit pas être considéré comme une contre-indication absolue. Plus que l'âge réel, il faut considérer l'âge physiologique. Dans une autre indication de l'assistance (implantation définitive ou « Destination therapy ») il a été démontré qu'un âge supérieur à 70 ans n'avait pas de conséquence négative sur les résultats. [5] Cependant, en raison de la pénurie de greffons, l'élargissement des critères d'âge au delà d'une certaine limite peut poser des problèmes éthiques.

b) **La corpulence du patient**. Pour les ventricules électro-mécaniques, mais aussi le cœur artificiel total, en raison de l'encombrement du système à implanter, une surface corporelle > 1,8m^2 était autrefois nécessaire. Actuellement avec les dispositifs de dernières générations, l'encombrement est nettement moindre, permettant des implantations chez des patients de surface corporelle < 1,5m^2.

c) **La fonction ventriculaire droite.** L'utilisation de plus en plus fréquente d'assistance circulatoire univentriculaire gauche, pose le problème de l'interaction de ce type d'assistance sur la fonction ventriculaire droite. Cette dernière est difficile à déterminer en cas de défaillance cardiaque gauche, en raison de l'augmentation de la post-charge du ventricule droit secondaire à l'élévation des pressions télédiastoliques ventriculaires gauches. La survenue d'une insuffisance ventriculaire droite chez des patients bénéficiant d'une assistance univentriculaire gauche est évaluée entre 20 et 30 % des cas, malgré les progrès effectués, non seulement dans la surveillance hémodynamique de ces patients, mais aussi des différents traitements médicaux proposés. La survenue d'une défaillance ventriculaire droite est estimée entre 11 et 43 % après implantation d'une assistance gauche [5, 6, 7].

Plusieurs paramètres ont été identifiés comme prédictifs d'une défaillance ventriculaire droite :

— critères cliniques : sexe féminin, étiologie non ischémique de l'insuffisance cardiaque, implantation en urgence ;

— paramètres hémodynamiques (augmentation de la pression veineuse centrale, pression artérielle pulmonaire basse et index de travail systolique du ventricule droit altéré) ;

— paramètres échocardiographiques : l'analyse de la fonction ventriculaire droite est délicate en échocardiographie. Néanmoins, plusieurs critères tels que fraction de raccourcissement de surface, excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE), index de Tei, vélocité du flux Doppler dans la veine cave se sont avérés discriminants ;

— paramètres biologiques tels que taux de plasmatique du NT-proBNP, de big-endothélin-1 ou également de procalcitonine et de néoptérine (témoins d'un processus inflammatoire important).

d) **Hypertension artérielle pulmonaire.** Si l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une contre-indication à la transplantation cardiaque, elle représente aussi un facteur de risque important de survenue d'une défaillance ventriculaire droite après mise en place d'une assistance uni-ventriculaire gauche.

e) **Fonctions vitales**. L'insuffisance rénale oligo-anurique ne doit pas être considérée comme une contre-indication absolue à une assistance circulatoire, surtout si elle est aiguë ou qu'elle survient chez un sujet ayant préalablement au problème cardiaque une fonction rénale normale. Le rétablissement d'un état hémodynamique normal permet alors de retrouver une fonction rénale satisfaisante compatible avec la réalisation de la transplantation cardiaque. Une défaillance hépatique est beaucoup plus problématique. Plusieurs paramètres biologiques sont à étudier. Les transaminases > 3 fois la normale sont un facteur de risque mais ne sont souvent pas discriminantes. La valeur de la bilirubine totale > 2 fois la normale est plus péjorative, ainsi que les troubles majeurs de la coagulation. Les patients présentant une cirrhose ou une hypertension portale sont généralement récusés. Les patients intubés et ventilés ne représentent pas une contre-indication absolue, qu'ils présentent un œdème pulmonaire voire même une surinfection pulmonaire. La décharge ventriculaire gauche va participer favorablement au traitement. Un accident neurologique récent est considéré comme une contre-indication, au moins temporaire.

f) **Troubles du rythme.** En cas de trouble du rythme ventriculaire sévère, le traitement radical peut être réalisé par l'exérèse du cœur malade et l'implantation d'un cœur artificiel total. Dans tous les autres cas un traitement médical associé à la mise en place d'un défibrillateur implantable peut être proposée.

g) **Le statut nutritionnel.** Plus que l'obésité, la cachexie est un facteur de risque important et de mauvais pronostic, surtout quand l'index de masse corporelle est < 21kg/m^2 chez l'homme et < 19 kg/m^2 chez la femme.

Contre-indications aux assistances circulatoires :

Si l'âge n'est pas une contre-indication, l'évaluation des comorbidités et le rapport bénéfice/risque doivent être pesés au cas par cas. Sont considérées comme des contre-indications, des patients nécessitant une dialyse rénale à long terme, avec maladies respiratoires sévères, avec cirrhose hépatique et hypertension portale, les patients présentant des troubles sévères de la coagulation, une infection non contrôlée, un accident vasculaire cérébral récent, en état de cachexie avec défaillance multi-viscérale, un cancer non curable à court ou moyen terme, ou des troubles psychiatriques graves.

Le bénéfice/risque doit inclure la prise en compte des problèmes liés aux assistances mécaniques qui sont les thromboses, responsables d'accidents vasculaires cérébraux, les saignements, les infections, les problèmes de fonctionnement mécanique, sans oublier le coût qui peut atteindre 80 000 euros par système.

Dans ces limites, les systèmes d'assistance ventriculaire ont permis d'améliorer significativement la survie chez les patients en attente de transplantation cardiaque, [8] mais également la survie après transplantation cardiaque car les patients arrivent à l'intervention chirurgicale en meilleur état général.

Les systèmes d'assistance circulatoire en attente de récupération : il ne s'agit pas de situation d'insuffisance cardiaque chronique mais de situation aiguës, telles que choc cardiogénique, myocardite fulminante chez lesquels l'assistance circulatoire est la seule façon de sauver la vie d'un patient en attendant que son myocarde récupère (cas de certaines myocardites) ou que l'amélioration de son état permet d'envisager une transplantation cardiaque dans un second temps.

L'assistance circulatoire définitive

Les grandes indications concernent les patients non transplantables du fait de la présence d'une contre-indication mais dépendant de l'administration d'agents inotropes positifs et bénéficiant d'une espérance de vie raisonnable, supérieure à 1 an.

L'étude REMATCH [9] avait montré en 2001que la mise en place de pompe à flux pulsatif améliorait significativement la mortalité chez des patients non transplantables dont le pronostic sous traitement médical seul était effroyable avec une survie inférieure à 30 %, à 12 mois. Plus récemment, l'étude HeartMate-II [10, 11] a montré que les pompes à flux continu amélioraient encore ce pronostic avec une survie à 24 mois, qui atteint 80 %.

Matériel disponible

Plusieurs types d'assistances circulatoires ont été utilisés. Dans un premier temps il s'agissait de ventricules pneumatiques paracorporels : Thoratec (Thoratec, Pleasanton, CA) ou du cœur artificiel total. Puis sont apparues les assistances monoventriculaires gauches électro-mécaniques, dites de première génération, HeartMate-I (Thoratec) et Novacor. Tous ces dispositifs délivraient un débit pulsé. À l'heure actuelle, si le cœur artificiel total est encore utilisé, tous les autres dispositifs à débit pulsé ont été abandonnés. Ils ont été remplacés par des assistances électriques rotatives mono-ventriculaires gauches, soit de type axial soit de type centrifuge.

La pompe rotative axiale HeartMate-II (Thoratec) a reçu l'autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) en avril 2008 pour les implantation en attente de transplantation et la pompe rotative centrifuge HeartWare HVAD (HeartWare International, Inc.) en novembre 2012.

Le Tableau 2 montre l'évolution des dispositifs utilisés entre juin 2006 et juin 2012 puis entre juin 2006 et décembre 2013. [12, 13]

Tableau 2. — Évolution de l'utilisation des différents types d'assistance circulatoire

Dispositif utilitsé	Juin 2006-Juin 2012	Juin 2006-Décembre 2013
Cœur artificiel total	136	239
LVAD pulsé	910	931
LVAD continu	5 515	9 372
Total	6 561	10 542

CONCLUSION

Les développements technologiques réalisés dans les matériels d'assistance circulatoire mécanique ont permis d'améliorer significativement la survie des patients en attente de transplantation cardiaque et de réaliser cette intervention chirurgicale dans les meilleures conditions cliniques et hémodynamiques possibles.

On voit émerger par ailleurs de plus en plus, l'implantation de dispositifs longue durée du fait du nombre insuffisant de greffons. Une remarquable évolution technologique a permis de diminuer significativement l'encombrement de ces dispositifs qui, initialement, confinaient les patients dans des chambres d'hôpital et qui permettent maintenant d'avoir des dispositifs d'implantation ambulatoire, améliorant ainsi non seulement le pronostic, mais la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère.

RÉFÉRENCES

[1] Agence de Biomédecine. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-cœur/synthese.htm

[2] McMurray JJV and the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012;33:1787-847.

[3] Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation. Guidelines for mechanically support : executive summary. J Heart Lung Transplant. 2013;32:157-87.

[4] Gronda E, Bourge RC, Constanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, Torre Amione G. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for Ventricular Assist Devices: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates — 2006. J Heart Lung Transplant. 2006;25:1043-56.

[5] Adamson RM, Stahovitch M, Chillcott S, Baradarian S, Chammas J, Jaski B, Hoagland P, *et al.* Clinical strategies and outcomes in advanced heart failure patients older than 70 years of age receiving the HeartMate II Left Ventricular Assist Device. A community hospital experience. J Am Coll Cardiol. 2011;57:2487-95.

[6] Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Rodovancevic B, *et al*. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Sur. 2001;122:1186-95.

[7] Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, *et al.* Mechanical Circulatory Support Device Database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third Annual Report — 2005. J Heart Lung Transplant. 2005;24:1182-7.

[8] Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. J Am Coll Cardiol. 2202;39:1247-1254.

[9] Rose EA, Gelijins AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Mong JW, *et al.* Long term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1435-1443.

[10] Thomas SS, Nahumi N, Han J *et al.* Pre-operative mortality risk assessment in patients with continuous-flow left ventricular assist devices : application of the HeartMate ii risk score. J Heart Lung Transplant. 2014;33 :675-81.)

[11] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, *et al.* Advanced heart failure treated with continuous flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009;361:2241-2251.

[12] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA *et al.* Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis for more than 6.000 mechanical circulatory support patients ; J Heart Lung Transplant. 2013;33:141-56.

[13] Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED *et al.* Sixt INTERMACS annual report : a 10.000 patients data base. J Heart Lung Transplant. 2014; 33:555-64.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1335-1343, séance du 21 octobre 2014

COMMUNICATION

Oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) : Rupture ou Continuité

Mots-clés : Choc cardiogénique. Oxygénation extracorporelle sur oxygénateur à membrane. Arrêt cardiaque. Dispositifs d'assistance circulatoire

Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO): Rupture or continuity

Key-Words (Index Medicus): Shock, Cardiogenic. Extracorporeal Membrane Oxygenation. Heart Arrest. Heart-Assist Devices

Alain PAVIE *, Guillaume LEBRETON, Eloedoro BARREDA, Mojgan LAALI, Pascal LEPRINCE

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

La technique d'ECMO (*extra-corporeal membrane oxygenation*) était connue depuis de nombreuses années. Elle était restée confidentielle en raison d'un matériel inadapté. Dans les années 2002-2004, sont apparus des oxygénateurs développés dans la continuité de la CEC mais plus performants, nécessitant un moindre volume sanguin. Ces circuits traités, pré-héparinés permettent une utilisation de longue durée : pendant des semaines. Le développement en parallèle de canules artérielles et veineuses implantables de façon percutanée a largement contribué à l'essor de l'ECMO durant ces 10 dernières années.

ECMO assistance de sauvetage.

Ces systèmes de déploiement rapide sont faciles d'emploi pour les chirurgiens cardio-vasculaires, peu coûteux. Ils autorisent un support tant circulatoire que respiratoire, grace à des canulations artério veineuse ou veino veineuse [1-2].

Cette pose excessivement facile a entraîné une véritable rupture thérapeutique permettant la prise en charge des malades dans un premier lieu, au sein de l'hôpital,

* Service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Institut de cardiologie. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. 47-83 boulevard de l'Hôpital. 75651 Paris Cedex 13. Université Paris VI Pierre et Marie Curie. alain.pavie@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Alain Pavie, même adresse
Article reçu le 21 novembre 2014

puis en dehors de la salle d'opération, au plus près, au lit du malade [3], en réanimation, ou en salle de cathétérisme ou de coronarographie.

Unité mobile d'assistance circulatoire

Rapidement, compte tenu des bons résultats initiaux, il a paru nécessaire pour prendre en charge ces malades, de créer une unité mobile d'assistance circulatoire [3-4]. Il a ainsi été possible de prendre en charge les malades les plus graves, en dehors des centres de chirurgie cardiaque. Ce sont les équipes de chirurgie cardiaque (chirurgien, perfusionniste) qui vont au chevet du malade pour stabiliser son hémodynamique en installant une ECMO. Les unités de contrôle centralisées permettent une excellente stabilité de l'assistance temporaire en urgence [5].

Une fois cette stabilisation obtenue, il est possible de transporter le malade avec l'aide du SAMU, vers le centre de chirurgie cardiaque.

Activité de La Pitié

De 2002 à fin 2013, nous avons utilisé la technique d'ECMO à La Pitié, 2 191 fois. Chez 1 493 patients, l'ECMO a été utilisée en assistance circulatoire d'urgence pour prendre en charge des malades excessivement graves, intransportables, en grand choc cardiogénique.

Les autres malades ayant bénéficié de ces ECMO sont des malades opérés de chirurgie cardiaque ou transplantés, nous reviendrons sur leurs particularités.

Il s'agissait de sujets jeunes (âge moyen : 48 ans). La durée d'assistance a été comprise entre un et 91 jours.

La majorité de ces assistances ont été artério-veineuses.

Après l'épisode d'épidémie de la grippe H1N1 [6], l'assistance respiratoire veino-veineuse s'est largement développée, représentant en 2013, la moitié des implantations avec des indications plus larges (Figure 1).

Le recours à l'unité mobile d'assistance circulatoire en dehors du groupe hospitalier de la Pitié a augmenté au fil des années [7], dépassant la centaine, depuis trois ans (Figure 2).

Avec l'expérience, il est possible de prendre en charge des malades à très longue distance avec l'aide des équipes de chirurgie cardiaque locales. Ainsi les équipes d'outre-mer en utilisant ces techniques peuvent stabiliser leurs malades les plus graves puis les transférer par avion, de la Réunion ou des Antilles [8] vers La Pitié pour ensuite les faire bénéficier des différentes techniques de prise en charge des insuffisances cardiaques terminales. À ce jour, plus de 30 transferts ont été réalisés sans survenue d'accident.

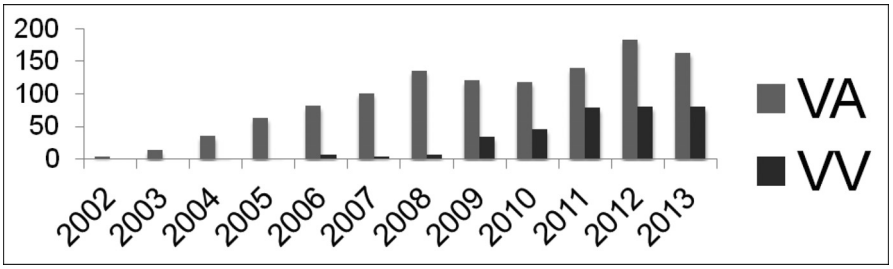


Figure 1

Activité de la Pitié : ECMO Veino-artérielle (VA), ECMO Veino-veineuse (VV).

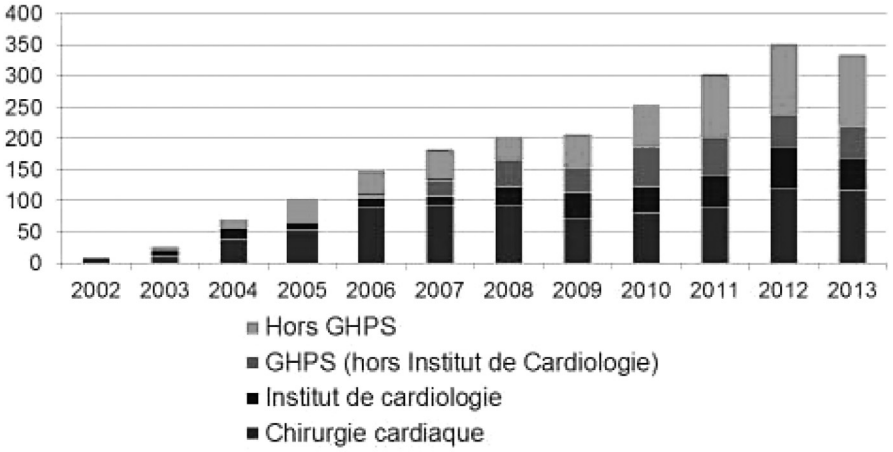


Figure 2

Activité d'ECMO de La Pitié, en fonction du lieu d'implantation au sein du groupe hospitalier ou à distance.

Indications

Compte tenu des possibilités techniques offertes par l'ECMO, nous avons assisté à un élargissement des indications. Il est ainsi possible de prendre en charge les malades gravissimes auparavant non traités, en choc cardiogénique.

Il s'agit des infarctus du myocarde en phase aiguë [3-9], des cardiomyopathies dilatées en stade terminal [10], des myocardites [11], des intoxications médicamenteuses [12-13], ou de maladies plus rares : Tako-Tsubo, etc.

Tous ces malades sont réfractaires aux traitements conventionnels dont le ballon de contre pulsion intra aortique.

En matière de choc cardiogénique, la pose d'une ECMO vise à stabiliser hémodynamiquement le malade.

Elle permet d'évaluer dans un premier temps l'évolution des principales fonctions vitales compromises par le bas débit circulatoire initial.

Un certain nombre de malades trop sévères décèdent dès les premiers jours. À l'opposé, une proportion importante des malades récupèrent une fonction myocardique satisfaisante au bout de quelques jours, autorisant l'ablation de l'assistance (Figure 2) [10, 14-16].

Pour un certain nombre de malades, on assiste à une récupération de la fonction des autres organes : rein, foie, mais sans récupération de la fonction myocardique. L'ECMO est alors utilisée comme **« pont à la transplantation »** après s'être assuré de l'absence de contre-indication à celle-ci.

Ces malades peuvent bénéficier d'une transplantation grâce à la mise en place, par l'agence de biomédecine, des priorités de la super urgence I [17]. Quatorze pour cent des transplantations en France ont été réalisés dans ce cadre, en 2012. Il est intéressant de noter qu'aux États-Unis seulement un pour cent des transplantés sont effectuées sous ECMO, alors même que 30 % sont transplantés sous assistance circulatoire mécanique lourde. À l'inverse, en France, seul 11 % des transplantations sont réalisées sous assistance lourde.

Il est important de noter que les résultats de la transplantation des ECMO, à un an et trois ans, sont comparables à ceux de la transplantation classique (sans ECMO) (figure 3) [18, 19].

Pour un certain nombre de malades sous ECMO, la récupération myocardique et de la fonction des autres organes demande plus de temps, interdisant le recours à une transplantation en urgence. Dans ces cas [10], l'ECMO est utilisé comme **« pont à l'assistance circulatoire mécanique »** en réalisant l'implantation d'une assistance mono ventriculaire gauche le plus souvent, ou en cas de défaillance bi ventriculaire, d'un cœur artificiel total.

L'implantation d'une assistance plus performante ne sera indiquée qu'après stabilisation de l'état hémodynamique mais aussi des autres fonctions vitales. L'ECMO, déjà en place, peut alors être utilisée en lieu et place d'une circulation extracorporelle pour cette implantation.

La survenue d'une défaillance ventriculaire droite après implantation d'une assistance uni-ventriculaire gauche est souvent difficile à prévoir. L'ECMO, laissée en place, peut alors permettre de décharger le ventricule droit et de prévenir la survenue d'une défaillance ventriculaire droite.

Cette approche permet d'obtenir une récupération de la fonction des autres organes et alors de programmer secondairement une transplantation cardiaque dans de bonnes conditions, l'insuffisance cardiaque ayant été progressivement corrigée sous assistance. La transplantation étant effectuée dans le cadre de la liste d'attente classique ou en Super urgence, type II [17].

Au total, l'ECMO, est utilisée actuellement comme **« pont à la décision »**.

La majorité des patients entrent dans la maladie par un choc cardiogénique gravissime. Après stabilisation hémodynamique du malade, il est possible de réaliser un certain nombre d'examens pour préciser l'état clinique : scanner, IRM, etc. En fonction de l'évolution clinique des premiers jours, il est alors possible d'orienter le malade vers la solution thérapeutique la plus adaptée : sevrage, transplantation directe, assistances circulatoires mécanique de longue durée, voire définitive (*destination therapy*), etc.

Autres indications

Compte tenu de son efficacité, l'ECMO a été rapidement utilisée lors de la chirurgie cardiaque classique, en post cardiotomie, pour les malades les plus graves ayant des difficultés à être sevré de la circulation extracorporelle.

La tendance est d'utiliser cette technique, en cas de bas débit postopératoire persistant, malgré l'appoint de deux médicaments tonicardiaques utilisés à doses croissantes.

Ces ECMO post cardiotomies doivent être posées le plus précocement, au bloc opératoire. Elles peuvent être également placées secondairement en réanimation, mais les résultats en sont moins satisfaisants.

Le mode de canulation est de préférence périphérique, une approche centrale est possible mais source de complications à la réouverture du thorax.

Les principales indications sont les revascularisations aigues d'infarctus, les CIV post-infarctus, les insuffisances mitrales à très mauvaise fonction ventriculaire gauche, et les chocs septiques [20].

En cas d'effondrement de la fraction d'éjection du ventricule gauche, la pose d'ECMO tend à être utilisée de principe.

L'association à un ballon de contre pulsion intra aortique est utile à fin de décharger le ventricule gauche [21] et d'éviter la survenue d'un œdème pulmonaire de pronostic excessivement sévère.

En matière de transplantation cardiaque, l'ECMO est également utilisée pour traiter les défaillances primaires du greffon [19]. Celles-ci sont en augmentation, en raison de l'utilisation de greffons dits « marginaux » du fait de la pénurie de greffons [22]. Cette technique permet ainsi de réduire la mortalité initiale de la greffe. La survie conditionnelle des transplantés avec ou sans ECMO, est identique à un an et trois ans [19].

Résultats

L'analyse de la survie aux soins intensifs est un bon moyen d'apprécier l'efficacité de cette technique.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec les myocardites (77 %) et les défaillances du greffon (60 %) ainsi qu'en post cardiotomie (58 %).

Les résultats les moins bons sont ceux des malades ayant fait un arrêt cardiaque, surtout si il est réfractaire (respectivement 32 % et 22 %) (Tableau 1).

	N	Survie USIC
Post cardiotomie	196	**58%**
Choc Septique	30	53%
Post Arrêt cardiaque	31	32%
Arrêt cardiaque Réfractaire	69	22%
Myocardites	40	**77%**
Infarctus Myocarde	98	**54%**
Défaillance greffon	10	**60%**
Cardiomyopathie dilatée	83	48%

Survie en soin Intensif, selon l'étiologie

ECMO et arrêt cardiaque

Lors du début du programme d'ECMO, il a été proposé d'utiliser cette technique comme sauvetage pour prendre en charge des sujets souvent jeunes en arrêt cardiaque.

Pour notre part, nous avons pris en charge les arrêts cardiaques extrahospitaliers réfractaires [23]. Sur 51 patients pris en charge, seul deux d'entre eux sont vivants.

Malgré la débauche d'énergie et de moyens, les résultats positifs sont excessivement rares.

Il est en effet difficile d'apprécier la durée exacte du « Now Flow », et du « Low Flow » après l'arrêt cardiaque, élément déterminant du succès.

Devant ces résultats, nous avons progressivement modifié notre prise en charge en la limitant aux arrêts cardiaques extra-hospitaliers, et aux cas de reprise spontanée de l'activité cardiaque.

Conclusion

L'ECMO est une continuation de la circulation extracorporelle mais c'est en terme de prise en charge des patients en choc cardiogénique que l'ECMO représente une véritable rupture.

L'utilisation en dehors de la chirurgie cardiaque, à distance, permet d'obtenir une stabilisation hémodynamique temporaire des patients en choc cardiogénique. Cette technique laisse suffisamment de temps pour autoriser le choix de la décision.

L'évolution vers la récupération de la fonction myocardique, l'assistance circulatoire mécanique ou la transplantation sont les différentes solutions que l'on peut proposer à ces malades gravissimes qui auparavant mouraient.

En matière de chirurgie cardiaque classique, l'utilisation large de l'ECMO en post-opératoire correspond à un changement radical de la prise en charge des malades les plus graves et ainsi permet de réduire la mortalité opératoire pour les malades les plus sévères.

L'analyse progressive des sous-groupes permettra probablement d'affiner les indications et d'ainsi réduire la mortalité initiale.

RÉFÉRENCES

[1] Magliato KE, Kleisli T, Soukiasian HJ, et *al.* Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single center experience. ASAIO. 2003;49:475-9

[2] Schwartz B, Mair P, Margreiter J, et al. Experience with percutaneous venoarterial cardioplumonary bypass for emergency circulatory support. Crit Care Med. 2003;31:758-64

[3] Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, et *al.* Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). Eur Heart J. 2013;34(2):112-20.

[4] Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et *al.* Extracorporeal life support folllowing out-of-hospital refractory cardiac arrest. Crit Care. 2011;15(1):29.

[5] Philipp A, Arlt M, Aman M, et *al.* First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system CardioHelp in interhospital transport. Interact CardioVasc Thorac Surg. 2011;12:978-81.

[6] Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, et *al.* Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(3):691-5.

[7] Pavie A, Leprince P, Bonnet N, Barreda T, Gandjbakhch I. Apport de l'Unité Mobile d'Assistance Circulatoire (UMAC) dans les situations hémodynamiques d'urgence extrême. Académie nationale de chirurgie. 2006;5:56-63.

[8] Lebreton G, Sanchez B, Hennequin JL, *et al*. The French airbridge for circulatory support in the Carribean. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;15(3):420-5.

[9] Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, et *al.* Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. Crit Care Med. 2010;38:1810-7.

[10] Combes A, Leprince P, Luyt CE, *et al*. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. Crit Care Med. 2008;36:1404-11.

[11] Leprince P, Combes A, Bonnet N, et *al.* Circulatory support for fulminant myocarditis: consideration for implantation, weaning and explantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24:399-403.

[12] Baud F, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. Critical Care. 2007;11:207.

[13] Vivien B, Deye N, Mégarbane N, Marx JS, Leprince P, Bonnet N, *et al.* Extracorporeal life support in a case of fatal flecainide and betaxol poisoning allowing successful cardiac allograft. Ann Emerg Med. 2010;56:409-12.

[14] Demondion P, Fournel L, Golmard JL, Niculescu M, Pavie A, Leprince P. Predictors of 30-day mortality and outcome in cases of myocardial infarction with cardiogenic shock treated by extracorporeal life support. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(1):47-54.

[15] Aissaoui N, Luyt CE, Leprince P, *et al.* Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. Intensive Care Med. 2011;37(11):1738-45.

[16] Mirabel M, Luyt Ch-E, Leprince P, et *al.* Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. A. Crit Care Med. 2011;39(5):1029-35.

[17] Agence de biomédecine. Rapport annuel de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes en France en 2009. [En ligne] Disponible sur : www.agence-biomedecine.fr

[18] Pavie A, Barreda E, Varnous S, et *al.* Analysis of 2000 heart transplant, procedures at la Pitié Hospital. Bull Acad Natl Med. 2012;196(4-5):983-94.

[19] D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, et *al.* Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40(4):962-9.

[20] Bréchot N, Luyt CE, Schmidt M, et *al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. Crit Care Med. 2013;41:1616-26.

[21] Petroni T, Harrois A, Amour J, et *al.* Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med. 2014;42(9):2075-82.

[22] Dorent R, Cantrelle C, Jasseron C, Legeai C. Heart transplantation in France: Current status. Presse Med. 2014;43(7-8):813-22.

[23] Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, Raux M, Leprince P, Riou B, Langeron O. Extra-corporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. Crit Care. 2011; 15(1):R29.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1345-1351, séance du 21 octobre 2014

COMMUNICATION

Assistance circulatoire prolongée : retour à domicile et qualité de vie

MOTS-CLÉS : INSUFFISANCE CARDIAQUE. DISPOSITIFS D'ASSISTANCE CIRCULATOIRE. QUALITÉ DE VIE

Durable circulatory assist device:ambulatory follow up and quality of life

KEY-WORDS (Index Medicus): HEART FAILURE. HEART-ASSIST DEVICES. QUALITY OF LIFE

Jean-Noël TROCHU *

M. TROCHU déclare des activités d'évaluation scientifiques, de recherche pour le laboratoire et avoir reçu des honoraires du laboratoire Thoratec.

RÉSUMÉ

La qualité de vie est définie par l'OMS comme la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Dans l'insuffisance cardiaque chronique de nombreux facteurs contribuent à une altération de la qualité de vie des patients : congestion, dyspnée, asthénie, altérations du sommeil, anxiété, dépression, effets secondaires des traitements, retentissement sur la vie et interactions sociales qui remettent en cause ses rôles dans la société, sa famille, au travail et ses possibilités de se déplacer. La classe NYHA, la tolérance de l'exercice physique représentent des évaluations — par les soignants — d'un champ réduit de la qualité de vie mais n'évaluent pas réellement les altérations exprimées par le patient. Elles sont plus précisément étudiées par des questionnaires dédiés, complétés par les patients : ils peuvent être génériques (auto-évaluation du bien-être), en liens avec la santé (SF36), spécifiques d'une pathologie (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) ou d'une composante particulière comme anxiété ou dépression. L'impact des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes de l'angiotensine 2 et des bêtabloquants sur la qualité de vie est modeste alors

* Institut du thorax et du système nerveux, Clinique cardiologique et des maladies vasculaires, Boulevard Jacques Monod, CHU de Nantes, 44093 Nantes ;
e-mail : jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Noël TROCHU, même adresse
Article reçu le 19 octobre 2014.

que celui de la resynchronisation et d'une prise en charge pluridisciplinaires est plus marqué. Au stade d'IC avancée où les patients reconnaissent une importance équivalente entre qualité de vie et survie, les systèmes d'assistance circulatoire monoventriculaire gauche apportent une amélioration significative de la qualité de vie dès le troisième mois et se maintiennent à 2 ans. Ces systèmes autorisent le retour rapide des patients au domicile avec une réelle autonomie dans le cadre d'un plan personnalisé de soins encadré par le centre référent. Les bénéfices des AMVG rejoignent ceux de la transplantation cardiaque, mais restent limités par la nécessité de s'occuper régulièrement des appareillages.

SUMMARY

The World Health Organization defines Quality of life (QOL) as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. During chronic heart failure several factors contribute to the alteration of QOL: congestion, dyspnea, fatigue, sleep disturbances, anxiety, depression, side effects of medications, impacts on personal life and disruption of social interactions which can modify patients' social roles, life situation and ability to travel. NYHA class, exercise tolerance represent physician-reported patient well-being parameters but do not actually assess alterations expressed by the patient. There are several specific instruments to better evaluate QOL: they can be generic (self-assessment of general well-being), health related QOL (SF36), specific to diseases (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) or domain specific (anxiety, depression). Impact of ACE inhibitors, angiotensin 2 antagonists, and beta-blockers are small while that of cardiac resynchronization and multidisciplinary management programmes are more efficient. In advanced heart failure when patient recognize equal importance between improvement in QOL and gain in survival, left ventricle assist devices (LVAD) significantly improve QOL at early (3months) and long term (2 years) follow up. LVADs allow the rapid return of the patients at home and genuine autonomy in the context of a personalized care plan supervised by the referring centre. Beneficial effects are close to those of heart transplantation but still are limited by the need of taking care of their equipment.

INTRODUCTION

Les progrès du traitement médical de l'insuffisance cardiaque au cours des 20 dernières années se sont accompagnés d'une augmentation de la survie et de la qualité de vie grâce à la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes de l'angiotensine 2, des bêtabloquants, des anti-aldostérones, de la resynchronisation cardiaque, des défibrillateurs et également grâce à une prise en charge pluridisciplinaire basée sur l'accompagnement du patient et l'éducation thérapeutique [1, 2]. Cette prise en charge a eu pour conséquence une modification du profil clinique des patients et une augmentation importante des patients en insuffisance cardiaque avancée. Dans ce contexte et celui d'une carence en greffons cardiaques le nombre d'implantations de systèmes d'assistance monoventriculaire gauche de longue durée (AMVG) a augmenté de façon importante en Amérique du Nord et en Europe. Les nouveaux systèmes à débit continu ont pris la place des systèmes pulsatiles de première génération en raison de leur taille plus réduite, leur

meilleure durabilité et une amélioration de la survie. La survie des patients à 1 an est passée en destination (indication définitive) de 27 % pour les systèmes pulsatiles [3] à 85 % pour les systèmes à débit continu et jusqu'à 94 % pour les patients en attente de greffe dans certaines équipes [4]. La survie à 2 ans approche actuellement 70 % [5, 6]. Les complications infectieuses, thromboemboliques et hémorragiques ont diminué de façon très significative depuis l'utilisation des systèmes à débit continu [7] mais grèvent toujours la survie et la qualité de vie.

Au stade d'IC avancée où les patients estiment que la qualité de vie et aussi importante que la survie, un des objectifs majeurs des systèmes d'assistance circulatoire monoventriculaire gauche est donc d'apporter une amélioration significative de la qualité de vie. L'objectif de cet article est de discuter l'impact des AMVG sur la qualité de vie et présenter l'organisation du retour à domicile.

Définition et mesures de la qualité de vie

La qualité de vie est définie par l'OMS comme la « perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ». Dans l'insuffisance cardiaque chronique de nombreux facteurs contribuent à une altération de la qualité de vie des patients : congestion, dyspnée, asthénie, altérations du sommeil, anxiété, dépression, effets secondaires des traitements, retentissement sur la vie et interactions sociales qui remettent en cause ses rôles dans la société, sa famille, au travail et ses possibilités de se déplacer.

La classe NYHA, la tolérance de l'exercice physique représentent des évaluations — par les soignants — d'un champ réduit de la qualité de vie mais n'évaluent pas réellement les altérations exprimées par le patient. Elles sont plus précisément étudiées par des questionnaires dédiés, complétés par les patients : ils peuvent être génériques (auto-évaluation du bien être), en liens avec la santé (SF36), spécifiques d'une pathologie (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) ou d'une composante particulière comme anxiété ou dépression.

Impact des AMVG sur les capacités fonctionnelles et la qualité de vie

Capacités fonctionnelles.

L'ensemble des études montre que les AMVG de nouvelle génération apportent une amélioration franche de la qualité de vie contrebalancée toutefois par une morbidité dominée par les infections, les complications hémorragiques et thromboemboliques. Plusieurs études démontrent un effet favorable sur les capacités d'effort. L'étude de Rogers *et al* montre une amélioration significative de la classe NYHA [8] dans une

population de 655 patients. La plupart des patients étaient en classe IV de la NYHA avant assistance et 6 mois après implantation 82 % des patients en attente de greffe et 80 % des patients en destination, étaient en classe I ou II, et le restaient pour 79 % à 2 ans. Le périmètre de marche de 6 minutes passait de 204 m avant assistance à 350 m et 360 m à 6 et 24 mois. Les données de l'étude du registre INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) qui collige la plupart des implantations d'AMVG aux USA confirme l'amélioration des capacités fonctionnelles et du périmètre de marche [6]. À titre de comparaison le gain de périmètre de marche de 6 minutes était de 39 m dans l'étude MIRACLE [9] et de 156 m dans l'étude de Rogers *et al* [10].

Qualité de vie

Plusieurs études démontrent également un bénéfice sur la qualité de vie explorée par des questionnaires spécifiques. Le travail de Rogers *et al* [8] montre une amélioration prolongée du score du Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHF) qui prend en compte le retentissement physique, émotionnel, social et mental de la maladie avec une baisse des valeurs médianes après 6 mois de suivi de 38 % chez les patients en attente de greffe et de 52 % chez ceux implantés de façon définitive et de 55 % à 2 ans. Cette même étude analysait les modifications du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Ce questionnaire explore les domaines physiques, les symptômes (fréquence, sévérité, modifications récentes, sociales, l'auto-prise en charge, les connaissances et la qualité de vie) avec un score global qui combine ceux des différents domaines explorés et un score clinique dérivé des domaines « symptômes » et « physique ». Pour chacun d'entre eux une valeur élevée représente une meilleure qualité de vie. Rogers *et al* [8] observaient une amélioration significative des scores global et clinique chez les patients assistés en attente de greffe et en destination de 108 % et 170 % à 6 mois et de 178 % à 2 ans. L'étude du registre INTERMACS montrait également une amélioration significative précoce (3 mois) et prolongée (2 ans) de chacune des composantes de l'échelle analogique et du score EQ-5D qui prennent en compte la mobilité, la capacité à se prendre en charge, les activités, les douleurs et l'inconfort, l'anxiété et la dépression [6]. Les bénéfices des AMVG rejoignent donc ceux de la transplantation cardiaque, mais restent limités par la nécessité de s'occuper régulièrement des appareillages.

Limites

Il faut noter que la plupart de ces études ont censuré les patients au moment de leur décès ce qui a pu amener à retenir les patients en meilleure santé et qu'il est aussi habituel d'observer des données manquantes dans ce type d'études chez des patients incapables de remplir les questionnaires en raison de leur grande fragilité. La majorité des études a utilisé des questionnaires spécifiques à l'insuffisance cardiaque insuffisamment adaptés aux patients ayant une AMVG. Les contraintes et appréhensions sont en effet de nature différentes sur de nombreux points : risque de saignement, thrombose, dysfonctionnement de la pompe ou des batteries par

exemple. Il existe également des impacts significatifs sur le mode de vie comme l'impossibilité de se baigner ou de nager, comme la nécessité de s'occuper du matériel (du contrôleur en particulier, de vérifier la recharge des batteries et calculer l'autonomie de déplacement avant de se reconnecter à un système électrique. Une étude menée chez 66 patients inclus d'octobre 2009 à avril 2012 et traités par une AMVG montre une amélioration de la dépression et de l'anxiété qui persiste après 1 an de suivi [11]. Mais, plusieurs composantes importantes du retentissement sur la qualité de vie sont insuffisamment prises en compte : détresse émotionnelle, altération des fonctions cognitives, altérations du sommeil, activité sexuelle, restrictions à la conduite automobile, directives anticipées et fin de vie [12]. Tous ces points devraient être évoqués par les soignants avec les patients et leur conjoint, ainsi que leur capacité à composer et à s'adapter à ces contraintes sur la durée. Les équipes médicales ne devraient pas se focaliser uniquement sur la durée de vie à ce stade de la maladie [13]. Enfin certaines études soulignent également la difficulté des conjoints et des familles confrontés à ces nouvelles responsabilités : dépister les signes de fatigue, surveiller le poids, apprentissage de la gestion des alarmes, connaître et déclencher les réponses adaptées, aide au pansement, etc. Elles retentissent très souvent sur la qualité de vie des accompagnants et leurs interactions sociales (métiers, vie de famille, etc.) [14].

Quoiqu'il en soit les AMVG sont recommandées depuis 2012 pour les patients en insuffisance cardiaque terminale sous traitement optimal en attente de greffe ou en destination pour améliorer les symptômes, diminuer les réhospitalisations et les décès prématurés [15].

Organisation du suivi ambulatoire d'un patient traité par une assistance circulatoire monoventriculaire gauche

Même en attente de greffe, les assistances circulatoires sont désormais des traitements de longue durée dans le contexte du manque de greffons cardiaques et la qualité de la prise en charge ambulatoire est essentielle. L'organisation du retour à domicile et le suivi ambulatoire sont similaires aux USA et en Europe [16, 17]. La période d'hospitalisation post-opératoire permet de réaliser l'éducation du patient, de son entourage et des acteurs de soin de proximité sur les aspects techniques de l'assistance (maniement des batteries, autonomie, gestion des alarmes), les mesures de prévention d'infection de l'orifice du câble d'alimentation électrique percutané ainsi que l'éducation vis-à-vis du traitement médical et en particulier des antithrombotiques, la gestion des situations inhabituelles, la conduite automobile, les voyages, etc.

Un séjour en réadaptation est souhaitable avant le retour au domicile car il permet de consolider le reconditionnement musculaire et de restaurer la confiance en soi en élargissant les activités physiques. Le centre d'insuffisance cardiaque référent est en charge de l'organisation du suivi avec les acteurs de santé de premier secours en assurant un suivi régulier et il est en mesure de répondre à toutes demandes urgentes.

La qualité du suivi ambulatoire est déterminante pour prévenir les complications thromboemboliques, hémorragiques et infectieuses.

Le cardiologue référent est habituellement impliqué dans la surveillance clinique (pression artérielle moyenne car le flux pulsatile n'existe plus, évaluation de la classe NHYA, épreuve d'effort ± mesure de la VO_2), échocardiographique, et electrophysiologique. Il est important de surveiller la fonction ventriculaire droite qui peut progressivement s'altérer, l'ouverture et le remodelage de la valve aortique, d'évaluer la volémie et de dépister une éventuelle récupération (environ 2 % des cas). Le suivi psychologique du patient est important et il faut également accompagner l'entourage, sur qui pèse de nombreuses responsabilités et qui joue un rôle clé pour le succès de ce traitement [17].

CONCLUSION

Les systèmes d'assistance circulatoire monoventriculaire gauches représentent un progrès très important pour la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque avancée. L'amélioration de la survie et les données de qualité de vie observées avec les systèmes de nouvelle génération à débit continu les positionnent comme des traitements à part entière de la stratégie thérapeutique en attente de greffe ou en destination en permettant un retour au domicile, la reprise d'une vie personnelle et parfois professionnelle. L'amélioration attendue des systèmes dans les prochaines années passera par une meilleure biocompatibilité et l'affranchissement de la connexion permanente par un câble. Des études devront être menées pour mieux analyser les domaines de qualité de vie plus spécifiques à l'assistance circulatoire afin de permettre de présenter au mieux cette stratégie thérapeutique aux patients et leur famille et les guider dans leur choix.

RÉFÉRENCES

[1] Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, *et al*. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2005;7:1133-44.

[2] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et *al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251-9.

[3] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et *al.* Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1435-43.

[4] Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et *al.* Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol. 2011;57:1890-8.

[5] Miller LW1, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1209-21.

[6] Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, et *al.* Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol. 2014;63:1751-7.

[7] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et *al.* ; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009;361:2241-51.

[8] Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, HeartMate II Investigators, *et al.* Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1826-34.

[9] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et *al.*, MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-53.

[10] Starling RC. Improved quantity and quality of life: a winning combination to treat advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1835-6.

[11] Reynard AK, Butler RS, McKee MG et *al.* Frequency of depression and anxiety before and after insertion of a continuous flow left ventricular assist device. Am J Cardiol. 2014;114:433-40.

[12] Maciver J1, Ross HJ. Quality of life and left ventricular assist device support. Circulation. 2012 Aug 14;126:866-74.

[13] Brouwers C, Denollet J, de Jonge N, et al. Patient-reported outcomes in left ventricular assist device therapy: a systematic review and recommendations for clinical research and practice. Circ Heart Fail. 2011;4:714-23.

[14] Kitko LA, Hupcey JE, Gilchrist JH, et *al.* Caring for a spouse with end-stage heart failure through implantation of a left ventricular assist device as destination therapy. Heart Lung. 2013;42:195-201.

[15] McMurray JJ1, Adamopoulos S, Anker SD, et *al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787-847.

[16] Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, et *al.* Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. J Heart Lung Transplant. 2010;29:S1-39.

[17] Trochu JN, Leprince P, Bielefeld-Gomez M, et *al.* Left ventricle assist device: when and which patients should we refer? Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:114-21.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1353-1366, séance du 28 octobre 2014

COMMUNICATION

Fibrose pulmonaire idiopathique : progrès étiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques

Mots-clés : Fibrose pulmonaire. Tabagisme. Emphysème pulmonaire. Mutations. Diagnostic précoce. Traitement médicamenteux.

Idiopathic pulmonary fibrosis : advances in etiology, diagnosis and treatment

Key-words : Pulmonary fibrosis. Smoking. Pulmonary emphysema. Mutations. Early diagnosis. Drug therapy.

Jean-François CORDIER *

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires d'Intermune et Boehringer pour participation comme orateur à des symposiums et réunions scientifiques nationaux et internationaux.

RÉSUMÉ

La fibrose pulmonaire idiopathique débute après 60 ans, avec une prédominance masculine, par une dyspnée d'effort progressive. La médiane de survie des patients est de l'ordre de 3 ans après le diagnostic. Apparue au milieu du siècle dernier, la maladie est liée au tabagisme. Des mutations des gènes des protéines du surfactant et du complexe télomérase peuvent, rarement, en être la cause. Des critères diagnostiques internationaux fondés sur l'histopathologie et la tomodensitométrie permettent d'établir un diagnostic certain, probable, ou possible. Des traitements récents (pirfénidone, nintedanib) ont fait la preuve d'un bénéfice. Ces progrès thérapeutiques rendent nécessaire un diagnostic plus précoce de la maladie, fondé notamment sur la présence de râles crépitants de type Velcro à l'auscultation, ou d'opacités interstitielles en tomodensitométrie lors du dépistage du cancer bronchique.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis usually develops after 60 years of age, especially in men, leading to progressive exercise dyspnea. Median survival is about 3 years after diagnosis.

* Centre de référence des maladies pulmonaires rares, Service de Pneumologie, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Louis Pradel, Université Lyon 1, UMR754, 69677 Lyon (Bron), Cedex ; email : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

Tirés à part : Professeur Jean-François Cordier, même adresse
Article reçu le 20 juin 2014, accepté le 20 octobre 2014

This disease emerged in the middle of the last century and is linked to smoking. Mutations of genes encoding surfactant proteins and the telomerase complex may occasionally be present. International diagnostic criteria based on histopathology and computed tomography (CT) define the diagnosis as definite, probable or possible. Recent treatments (pirfenidone and nintedanib) have proven beneficial. Therapeutic advances warrant earlier diagnosis, based on Velcro crackles on pulmonary auscultation or interstitial opacities on CT screening for lung cancer.

INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Maladie fibro-prolifération irréversible, limitée aux poumons, elle survient en général après 60 ans, avec une prédominance masculine.

Son incidence est en augmentation, sans que l'on sache ce qui revient respectivement à une augmentation réelle d'incidence et à une amélioration du diagnostic. Sa prévalence a été estimée en Europe entre 1,25 et 23,4 cas/100 000 personnes [1].

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES ET FIBROGENÈSE

Une maladie liée au tabagisme et à l'âge

La FPI est une maladie relativement récente [2]. Les pneumonies chroniques, décrites par Jean-Martin Charcot [3] et William Osler [4] à la fin du siècle dernier ne correspondaient aucunement à la FPI, mais résultaient de l'évolution chronique d'une pneumonie aiguë. Les cliniciens et anatomopathologistes du début du XX^{e} siècle [5] auraient sans aucun doute décrit les lésions pulmonaires en rayon de miel caractéristiques de la FPI s'ils l'avaient rencontrée à l'autopsie, dont la pratique était alors très fréquente.

En fait, ce n'est qu'à partir des années 1950 que furent décrites des pneumopathies interstitielles au sein desquelles la fibrose pulmonaire idiopathique, dont le substratum histopathologique est la *pneumopathie interstitielle commune (PIC)*, fut progressivement individualisée [6].

Le tabagisme est un facteur de risque majeur de la FPI [7]. L'épidémie de tabagisme, qui avait débuté à la fin du XIX^{e} siècle, s'est développée rapidement pendant la première guerre mondiale, au cours de laquelle des cigarettes furent fournies gratuitement aux soldats. Le tabagisme entraîna le développement du cancer du poumon (auparavant rare), comme le prouva une enquête de mortalité des médecins britanniques en 1954 [8], et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [9] constituant maintenant un problème de santé publique majeur au plan mondial. La FPI peut être considérée aujourd'hui comme la 3^{e} maladie respiratoire liée au tabagisme.

Le vieillissement est un facteur de développement de la FPI [10]. L'âge médian des patients atteints est de 65-70 ans. Devant une pneumopathie interstitielle idiopathique, un âge supérieur à 70 ans est prédictif de FPI, alors que ce diagnostic est très improbable avant 50 ans [2]. Il est surprenant que la plupart des études expérimentales de fibrose pulmonaire (par bléomycine intra-trachéale) aient été conduites chez des rongeurs de 6-12 semaines, soit l'équivalent d'humains de 10-12 ans [11]. Une étude comparative chez des souris jeunes (8-12 semaines) et âgées (52-54 semaines) a montré que les souris mâles âgées développaient une fibrose plus grave, avec une mortalité plus élevée, que les souris femelles âgées, et que les souris jeunes mâles développaient plus de fibrose que les souris femelles quel que soit leur âge, suggérant ainsi que l'âge plus élevé et le sexe mâle favorisent la fibrose dans ce modèle animal [12].

Reflux gastro-œsophagien et fibrose pulmonaire

Le rôle pathogène du reflux gastro-oesophagien dans la FPI, suspecté depuis une quinzaine d'années [13], semble maintenant démontré. Ce reflux est souvent silencieux, sans signes francs de brûlures gastriques ou de régurgitation [14, 15].

Une prévalence de hernie hiatale de près de 40 % en tomodensitométrie a été mise en évidence au cours de la FPI [16] (plus élevée qu'au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive ou de l'asthme).

Chez les patients avec reflux, l'exposition acide de l'œsophage proximal est plus élevée que chez les sujets sans fibrose [14]. La présence de pepsine et de sels biliaires dans le liquide de lavage alvéolaire, qui signe la micro-inhalation de liquide gastrique, a été observée chez une majorité de patients avec FPI [15], et lors des exacerbations de la maladie [17].

Le rôle du reflux gastro-œsophagien dans le développement de la FPI a été conforté par l'analyse des patients atteints de FPI asymétrique [18] : la fréquence du reflux gastro-œsophagien (62 %) et des exacerbations aiguës de la FPI (47 %) chez ces patients s'est avérée supérieure à celle des patients avec FPI symétrique (fréquences respectives de 31 et 17 %). De plus, la presque totalité des patients avec FPI asymétrique avaient l'habitude de s'endormir du côté ou prédominait la fibrose.

La prise d'un traitement anti-reflux (inhibiteur de la pompe à protons, ou bloqueur du récepteur H2 de l'histamine) a entraîné une moindre diminution de la capacité vitale pulmonaire à 30 semaines, et moins d'exacerbations de la FPI, par rapport aux patients n'ayant pas reçu ce traitement [19].

Des mesures telles qu'éviter de dormir à plat, limiter le volume des repas avant le coucher, éviter certains aliments et l'alcool sont conseillées. La chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen) chez des patients avec FPI en attente de transplantation pulmonaire s'est avérée sûre, et a permis une stabilisation des besoins en oxygène [20].

Pneumopathie interstitielle commune d'origine génétique

Des pneumopathies interstitielles familiales ont conduit à la découverte de mutations des gènes des protéines du surfactant alvéolaire pulmonaire (le plus souvent chez l'enfant), et des gènes du complexe de la télomérase (chez l'adulte).

Les mutations des gènes des protéines du surfactant portent principalement sur celui de la protéine C *(SFTPC),* moins fréquemment sur celui de la protéine B *(SFTPB).* Ces mutations, qui s'accompagnent le plus souvent de pneumopathies interstitielles néo-natales sévères, peuvent aussi être associées *(SFTPC)* à des PIC chez l'adulte [21, 22].

Les télomères, qui sont constitués de séquences répétitives d'acide désoxyribonucléique situées aux extrémités des chromosomes, protègent ces derniers de raccourcissements itératifs lors des divisions cellulaires. Le complexe enzymatique de la télomérase *(telomerase reverse transcriptase, TERT,* et *telomerase RNA*, *TR)* génère et protège les télomères. Des mutations de *TERT* et *TR* ont été mises en évidence chez 8 à 15 % des patients atteints de FPI familiale. Des mutations de télomérase sont présentes aussi dans la dyskératose congénitale (qui comporte une hyperpigmentation, une leucoplasie orale, une dystrophie des ongles), qui peut s'associer à une insuffisance médullaire sévère, une cirrhose du foie, un vieillissement prématuré (dont témoigne le blanchiment précoce des cheveux), et à une fibrose pulmonaire (à type de PIC, dans la majorité des cas, associée à une mutation de *TERT)* [23].

Outre les mutations ci-dessus, des polymorphismes du nucléotide rs 35705950 du promoteur du gène de la mucine 5B *(MUC5B)* sont associés à la PIC [24, 25, 26].

Fibrogenèse

La physiopathologie complexe [7] de la fibrogenèse ne sera pas développée ici en détails. En bref, le stade initial de la maladie se caractérise par des micro-agressions répétitives (fumée de cigarettes, virus) sur les pneumocytes de type I et II de l'épithélium alvéolaire. Des anomalies génétiques ou épigénétiques, un raccourcissement anormal des télomères favorisé par le vieillissement, une altération de la capacité de régénération cellulaire peuvent contribuer à cette phase initiale de la maladie [27,7].

Après l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires, une augmentation de la perméabilité vasculaire pour le fibrinogène et la fibronectine entraîne la formation, par des myofibroblastes, d'une matrice conjonctive extra-cellulaire provisoire. Alors que, dans le processus normal de réparation des plaies, les myofibroblastes s'éliminent par apoptose avec un retour du tissu à la normale [28], dans la FPI, sous l'action de facteurs de croissance et de chimiokines, les fibroblastes pulmonaires (et ceux issus de la moelle osseuse) migrent vers les sites de micro-agression, se différenciant en myofibroblastes. Ces derniers, regroupés et produisant localement des dépôts de collagène, constituent les « foyers fibroblastiques » caractéristiques de

la FPI [28, 7]. Les espaces de parenchyme pulmonaire sain disparaissent progressivement, au profit d'une fibrose collagène extensive et mutilante.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Manifestations cliniques

La dyspnée d'effort, progressivement croissante, et une toux, non productive, sont les symptômes principaux de la maladie.

L'auscultation révèle des râles crépitants fins caractéristiques, prédominant aux bases pulmonaires [29], appelés râles Velcro car ils reproduisent le bruit caractéristique de bandes Velcro que l'on disjoint (par exemple sur le brassard à tension ou les chaussures de sport). Ces râles Velcro sont présents aussi au cours des autres pneumopathies interstitielles (notamment celles associées à la sclérodermie et à la polyarthrite rhumatoïde, ou l'asbestose).

Un hippocratisme digital est présent dans 40 à 75 % des cas [30].

Critères diagnostiques

Des recommandations internationales récentes [31] ont défini des critères diagnostiques de la FPI, qui sont fondés sur les caractéristiques cliniques, histopathologiques, et tomodensitométriques de la maladie. Le diagnostic bénéficie d'une concertation pluridisciplinaire réunissant cliniciens, anatomo-pathologistes, et radiologues. Ces recommandations internationales ont été traduites et adaptées par un groupe d'experts français [32]. La plupart des pneumologues français n'exerçant pas dans le Centre de référence national ou un Centre de compétences régional adressent leurs patients pour avis spécialisé dans ces centres, ou dans un centre universitaire [33].

Seule la biopsie par vidéochirurgie permet de disposer d'un matériel suffisant pour le diagnostic histopathologique. Elle comporte toutefois un risque excessif chez les patients âgés, au stade d'insuffisance respiratoire, ou ayant des co-morbidités graves. Des techniques de cryobiopsie par voie endoscopique sont en cours d'évaluation.

Les lésions anatomopathologiques de la FPI prédominent aux bases pulmonaires, réalisant, à un stade déjà avancé, un aspect caractéristique dit en « rayon de miel ». Caractéristiques également, les lésions histopathologiques de la FPI définissent le tableau de PIC qui comporte : une fibrose avec distorsion architecturale du parenchyme, avec ou sans rayon de miel, de distribution sous-pleurale et paraseptale prédominante ; une fibrose disséminée (laissant des espaces de parenchyme sain) ; la présence de foyers fibroblastiques ; et l'absence de signes (comme la présence de granulomes) suggérant un autre diagnostic. Ce tableau histopathologique de PIC n'est toutefois pas spécifique de la FPI : il peut en effet s'observer aussi au cours de connectivites (et en particulier de la polyarthrite rhumatoïde, plus rarement de la sclérodermie), et de pneumopathies d'hypersensibilité chroniques [34].

Tableau — Diagnostic anatomo-pathologique et tomodensitométrique de la fibrose pulmonaire idiopathique

	BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE			
TOMODENSITOMETRIE	PIC	PIC probable	PIC possible	Fibrose inclassable
PIC	FPI	FPI	FPI	FPI
PIC possible	FPI	FPI	*RCP*	*RCP*
Non compatible avec PIC	*RCP*	Non FPI	Non FPI	Non FPI

PIC : pneumopathie interstitielle commune (histopathologique et/ou tomodensitométrique)
FPI : fibrose pulmonaire idiopathique
RCP : nécessité de réunion de concertation pluri-disciplinaire pour statuer sur le diagnostic

Les anomalies parenchymateuses tomodensitométriques contribuant au diagnostic de pneumopathie interstitielle commune comportent : des opacités de prédominance sous-pleurale et basale (réticulations ou aspect en rayon de miel, avec ou sans bronchectasies de traction) (figure), et l'absence de signes incompatibles avec une pneumopathie interstitielle commune (tels qu'une prédominance à la partie supérieure et moyenne des poumons, ou des opacités étendues en verre dépoli). Les lésions en rayon de miel témoignent d'une maladie déjà évoluée.
La combinaison des critères histopathologiques et tomodensitométriques de PIC permet un diagnostic de FPI qualifiée de certaine, probable, ou possible (tableau). En l'absence de biopsie pulmonaire, seul un tableau tomodensitométrique de PIC certaine permet de porter avec certitude le diagnostic.

Phénotypes évolutifs et cliniques

L'évolutivité de la FPI varie d'un patient à l'autre. Chez la plupart d'entre eux, la progression de la maladie est lente et insidieuse, ce qui conduit à un diagnostic souvent trop tardif avec une fonction respiratoire déjà très altérée. Une forme de FPI d'évolution accélérée, d'un seul tenant, peut s'observer, principalement chez des fumeurs.

Les exacerbations aiguës de la FPI, qui surviennent dans 5 à 20 % des cas, sont caractérisées par la survenue brutale d'une détérioration rapidement progressive (en l'absence d'infection, de thromboembolie, de défaillance cardiaque). Le pronostic de ces exacerbations est particulièrement grave, avec une mortalité supérieure à 90 % à 6 mois. La FPI peut se révéler par une exacerbation.

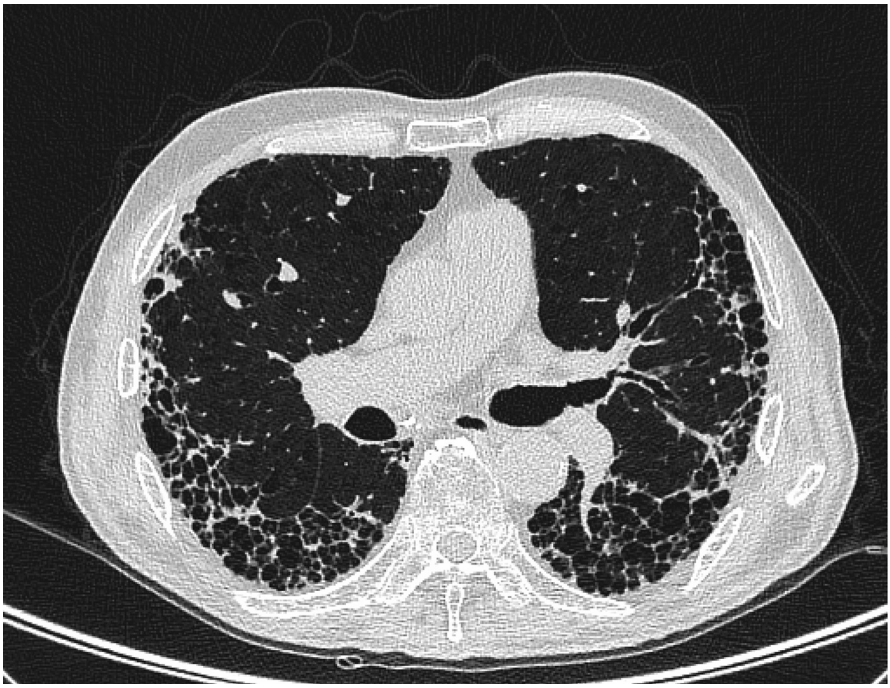


FIGURE. — Aspect tomodensitométrique en rayon de miel

Diagnostic précoce de la fibrose pulmonaire idiopathique

Les études ci-dessous, qui ont montré un bénéfice du traitement de la FPI avec la pirfénidone et le nintedanib [35], ont été réalisées chez des patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie, a priori plus accessible au traitement. Malheureusement, une proportion importante de patients ont déjà, lors du diagnostic, une fonction respiratoire plus détériorée que celle retenue pour l'indication d'un traitement de pirfénidone. Le diagnostic précoce de la FPI devient donc une nécessité pour que le patient puisse bénéficier du traitement.

Les deux seuls moyens, actuels et réalistes, d'un diagnostic plus précoce de la FPI sont le dépistage par l'auscultation pulmonaire (qui révèle les râles crépitants fins de type Velcro) [36], et le dépistage tomodensitométrique accessoire au cours du dépistage du cancer bronchique [37].

La terminologie de râles Velcro, caractéristiques de la FPI [38] s'applique, à des râles crépitants fins, inspiratoires, de durée brève (5 ms), de fréquence élevée (650 Hz), diffus, prédominant aux bases pulmonaires [29]. Les râles Velcro sont un signe précoce de pneumopathie interstitielle, comme cela a été montré au cours de l'asbestose [39] et de la polyarthrite rhumatoïde [40]. L'auscultation pulmonaire systématique, par le médecin praticien, des bases pulmonaires chez le sujet de plus

de 60 ans, en particulier fumeur, pourrait permettre un diagnostic plus précoce de la FPI.

Plusieurs études de dépistage tomodensitométrique à faible dose du cancer bronchique ont rapporté la présence accessoire d'opacités interstitielles pulmonaires. Ainsi, une étude américaine, qui a porté sur 884 participants, a mis en évidence des opacités interstitielles non fibreuses chez environ 6 % des sujets, et fibreuses chez 2 % (qui ont progressé chez 37 % des sujets à 2 ans) notamment à type de pneumopathie interstitielle commune [41].

S'il est peu probable que des dépistages systématiques de FPI par tomodensitométrie soient entrepris à court terme, il est souhaitable que, dans le cadre du dépistage du cancer bronchique, la présence d'opacités interstitielles soit systématiquement recherchée et fasse l'objet d'un suivi évolutif pour conduire éventuellement à une biopsie pulmonaire en cas de progression [37].

SYNDROME D'EMPHYSÈME ET FIBROSE PULMONAIRE COMBINÉS

L'emphysème pulmonaire, lié lui aussi au tabagisme, peut s'associer à la FPI. Cette association a fait l'objet, au cours des dernières années, d'études qui ont permis d'individualiser le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés prédominant respectivement dans les sommets et les bases [42, 43].

Pratiquement tous les patients sont fumeurs, et en grande majorité de sexe masculin. Le symptôme majeur est la dyspnée d'effort, avec des râles crépitants à l'auscultation. Du fait des conséquences opposées de l'emphysème (qui entraîne une distension du parenchyme) et de la fibrose (qui entraîne une restriction du parenchyme), la spirométrie (capacité vitale, rapport de Tiffeneau) est peu altérée, contrastant avec un abaissement majeur du transfert du CO et de la saturation en oxygène à l'effort. Une hypertension pulmonaire, présente chez la moitié des patients, représente un facteur pronostique péjoratif [44].

Le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés peut survenir isolément, ou au cours de connectivites, principalement de la polyarthrite rhumatoïde, et de la sclérodermie systémique [45].

Un cancer bronchique peut se développer au cours du syndrome. Les investigations à visée diagnostique du cancer sont alors plus difficiles du fait de l'altération fonctionnelle respiratoire rapidement sévère. Le type histopathologique épidermoïde est le plus fréquent (alors que, dans la population générale, c'est l'adénocarcinome) [46].

TRAITEMENT

Longtemps, la transplantation pulmonaire a été le seul traitement d'efficacité démontrée de la FPI. La corticothérapie et les immunosuppresseurs (azathioprine,

et cyclophosphamide notamment) n'ont pas fait la preuve d'un bénéfice, ni d'ailleurs l'interféron-γ, les inhibiteurs de l'endothéline-1, les anti-TNF-α, l'imatinib, l'acétylcystéine, etc. Les traitements symptomatiques (oxygénothérapie, réhabilitation), la vaccination (anti-grippale et anti-pneumococcique) étaient les seules options proposées aux patients [47]. Le taux de survie à 3 ans, de l'ordre de 50 %, est plus faible que celui de nombre de cancers.

Deux médicaments ont récemment démontré un bénéfice objectif, quoique modeste, dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

La pirfénidone est un anti-fibrosant, dont les mécanismes d'action restent mal définis (au moins en partie liés à une inhibition de l'expression du *transforming growth factor* β1). Ce médicament a été commercialisé en France (*Esbriet*) sur les résultats d'études de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contre placebo) en 2012. Une nouvelle étude a confirmé les précédentes, montrant de plus une diminution du déclin de la capacité vitale forcée et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, ainsi qu'une diminution de la mortalité [48].

Le nintedanib est un inhibiteur intracellulaire dirigé contre de multiples tyrosine kinases. Deux études de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contre placebo) ont montré une diminution du déclin de la capacité vitale forcée [49].

Les principaux effets secondaires observés avec ces médicaments ont été des troubles digestifs, et des manifestations cutanées avec la pirfénidone.

Même si les résultats de ces traitements restent encore modestes, ils représentent, enfin, un espoir pour des patients démunis jusqu'alors de traitement.

CONCLUSION

La FPI a bénéficié, au cours des toutes dernières années, de progrès significatifs : la reconnaissance de son association au tabagisme et au reflux gastro-oesophagien ; l'individualisation du syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés ; la possibilité d'un diagnostic plus précoce (râles crépitants à l'auscultation pulmonaire, dépistage tomodensitométrique accessoire) ; et enfin d'un ralentissement significatif du déclin de la fonction respiratoire avec de nouveaux médicaments.

RÉFÉRENCES

[1] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Eur Respir Rev 2012;21(126):355-61.

[2] Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. Eur Respir J 2013;42(4):916-23.

[3] Charcot JM. De la pneumonie chronique. Paris: Adrien Delahaye ; 1860.

[4] Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D Appleton and Company ; 1892.

[5] Letulle M. Le poumon. Paris: Maloine ; 1924.

[6] Liebow AA. New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow AA, Smith DE, editors. The lung.Baltimore: The Williams and Wilkins Company ; 1968. p. 332-65.

[7] King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011;378(9807):1949-61.

[8] Doll R, Bradfort Hill A. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. Br Med J. 1954;328:1529-33.

[9] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;25; 1(6077):1645-8.

[10] Selman M, Rojas M, Mora AL, Pardo A. Aging and interstitial lung diseases: unraveling an old forgotten player in the pathogenesis of lung fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31(5):607-17.

[11] Castriotta RJ, Eldadah BA, Foster WM, Halter JB, Hazzard WR, Kiley JP, et *al.* Workshop on idiopathic pulmonary fibrosis in older adults. Chest. 2010;138(3):693-703.

[12] Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, Lara AR, Faubel S, Keith RC, et *al.* Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;301(4):L510-L518.

[13] Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1804-8.

[14] Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Herbella FA, Borraez SB, Patti MG. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux. Implications for treatment. J Gastrointest Surg. 2014; 18(1):100-4.

[15] Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et *al.* Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. Eur Respir J. 2013;42(5):1322-31.

[16] Noth I, Zangan SM, Soares RV, Forsythe A, Demchuk C, Takahashi SM, et *al.* Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2012;39(2):344-51.

[17] Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Jr., Kim DS, et *al.* Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2012;39(2):352-8.

[18] Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et *al.* Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. Thorax. 2011;66(3):226-31.

[19] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et *al.* Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2013;1(5):369-76.

[20] Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et *al.* Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131(2):438-46.

[21] Thomas AQ, Lane K, Phillips J, Prince M, Markin C, Speer M, et *al.* Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. Am J Respir Crit Care Med. 2002 ; 165:1322-8.

[22] Van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van d, V, Ruven HJ, et *al.* Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(11):1419-25.

[23] Diaz de LA, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et *al.* Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. PLoS One. 2010;5(5):e10680.

[24] Wei R, Li C, Zhang M, Jones-Hall YL, Myers JL, Noth I, et *al.* Association between MUC5B and TERT polymorphisms and different interstitial lung disease phenotypes. Transl Res. 2014; 163(5):494-502 .

[25] Borie R, Crestani B, Dieude P, Nunes H, Allanore Y, Kannengiesser C, et *al.* The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European Caucasian population. PLoS One. 2013;8(8):e70621.

[26] Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et *al.* A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011;364(16):1503-12.

[27] Wuyts WA, Agostini C, Antoniou K, Bouros D, Chambers R, Cottin V, et *al.* The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. Eur Respir J. 2013;41:1207-18.

[28] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmouliere A, Varga J, et *al.* Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. Am J Pathol. 2012;180(4):1340-55.

[29] Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. N Engl J Med. 2014 ; 370(8):744-51.

[30] King TE Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. Interstitial lung disease. 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House-USA ; 2011. p. 895-944.

[31] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et *al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.

[32] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et *al.* Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Elaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de Pneumologie de Langue Française. Rev Mal Respir. 2013;30(10):879-902.

[33] Cottin V, Cadranel J, Crestani B, Dalphin JC, Delaval P, Israel-Biet D, et *al.* Management of idiopathic pulmonary fibrosis in France: A survey of 1244 pulmonologists. Respir Med. 2014; 108(1):195-202.

[34] Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. J Clin Pathol. 2013;66(10):896-903.

[35] Hunninghake GM. A new hope for idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370(22):2142-3

[36] Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Eur Respir J. 2012;40(3):519-21.

[37] Cordier JF, Cottin V, Khouatra C, Revel D. Screening for lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis: killing two birds with one stone. Radiology. 2014;270(2):630-1.

[38] DeRemee RA. The velcro rale. Minnesota Med. 1969;52:1827.

[39] Shirai F, Kudoh S, Shibuya A, Sada K, Mikami R. Crackles in asbestos workers: auscultation and lung sound analysis. Br J Dis Chest. 1981;75(4):386-96.

[40] Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et *al.* Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med. 2008;168(2):159-66.

[41] Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et *al.* Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. Radiology. 2013;268(2):563-71.

[42] Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et *al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005; 26:586-93.

[43] Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. Chest. 2009;136(1):1-2.

[44] Cottin V, Le PJ, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et *al.* Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J. 2010;30; 35:105-11.

[45] Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et *al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. Arthritis Rheum. 2011;63(1):295-304.

[46] Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, Borie R, Urban T, Jouneau S, et *al.* Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema. A series of 47 western patients. J Thorac Oncol. 2014.

[47] Valeyre D, Dion G. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Bull Acad Natl Med. 2010; 194(2):367-81.

[48] King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et *al.* A Phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.

[49] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et *al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.

DISCUSSION

M. Jacques ROCHEMAURE

Le recours au lavage broncho-alvéolaire, voire aux biopsies transbronchiques est-il toujours nécessaire compte tenu des progrès de l'imagerie ?

Les dernières molécules proposées dans le traitement des fibroses interstitielles étaient réservées jusqu'à maintenant au milieu hospitalier. Était-ce pour des raisons de coût ou de toxicité ?

Dans le cas d'une pneumopathie interstitielle commune certaine à l'imagerie tomodensitométrique, le lavage alvéolaire n'a pas d'intérêt. Mais il peut être utile si l'imagerie n'est pas caractéristique, permettant parfois d'orienter le diagnostic vers un autre type de pneumopathie interstitielle, en particulier si la cytologie du lavage est à prédominance lymphocytaire.

Les biopsies transbronchiques ne sont guère utiles dans le diagnostic de la pneumopathie interstitielle commune, la petite taille des prélèvements ne permettant pas d'observer l'ensemble des critères histopathologiques qui autorisent un diagnostic certain de pneumopathie interstitielle commune.

La pirfénidone, seul traitement actuel commercialisé de la fibrose pulmonaire idiopathique, peut être prescrite en dehors de l'hôpital. La toxicité du médicament est relativement limitée (essentiellement des troubles digestifs et une photosensibilité).

M. Jacques ROUËSSÉ

Quelle place a le dépistage de la fibrose pulmonaire idiopathique vis-à-vis de celui du cancer bronchique par TDM dont l'intérêt reste l'objet de nombreuses discussions ?

Les études qui ont mis en évidence des images interstitielles pulmonaires, chez des personnes ayant fait l'objet d'un dépistage du cancer bronchique, suggèrent que la recherche d'une pneumopathie interstitielle à un stade précoce pourrait être systématiquement associée au dépistage du cancer, si ce dernier est mis en œuvre dans une population.

M. Jacques-Louis BINET

Les signes d'hypoxie, la polyglobulie sont-ils observés au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique ?

L'hypoxie est habituelle dans l'insuffisance respiratoire liée à la fibrose pulmonaire idiopathique évoluée. La polyglobulie n'y est pas observée.

M. Yves GROSGOGEAT

Quelle est la fréquence et la physionomie du retentissement sur le cœur droit ?

L'hypertension pulmonaire peut se développer au cours de l'évolution de la fibrose pulmonaire idiopathique vers l'insuffisance respiratoire, et en particulier dans le cadre du syndrome emphysème-fibrose. Sa prévalence, de l'ordre de 10 % dans les formes peu évoluées, peut s'élever à 50 % ou davantage chez les patients en attente de transplantation.

M. François-Bernard MICHEL

Ne pensez-vous pas que les deux facteurs étiologiques invoqués (tabagisme, reflux gastro-œsophagien) sont insuffisants pour générer ces pathologies ? Intervention de phénomènes d'auto-immunité ?

Le tabagisme et le reflux gastro-oesophagien sont des facteurs étiologiques qui ont été longtemps négligés, mais dont la responsabilité dans le développement de la fibrose pulmonaire idiopathique est actuellement reconnue.

L'absence de phénomènes d'auto-immunité dans la fibrose pulmonaire idiopathique la distingue des pneumopathies interstitielles associées aux connectivites (en particulier la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde) établies ou frustes.

M. Daniel COUTURIER

Vous avez insisté sur le rôle du reflux gastro-œsophagien dans la fibrose pulmonaire. Quels moyens objectifs utilisez-vous pour en faire le diagnostic, quelles mesures thérapeutiques êtes-vous amené à prendre en cas de diagnostic positif ?

Des manifestations cliniques de reflux gastro-oesophagien (recherchées systématiquement par l'anamnèse) et une béance oesophagienne sur la tomodensitométrie thoracique justifient une confirmation du reflux auprès d'un spécialiste gastro-entérologue, et la mise en œuvre du traitement adapté. Le caractère tomodensitométrique asymétrique de la fibrose, plus fréquente du côté sur lequel dort le patient, est un argument supplémentaire de reflux qui suggère un traitement approprié.

M. Yves LOGEAIS

Les nouveaux médicaments en pathologies pulmonaires graves sont souvent très onéreux (allusion à l'hypertension pulmonaire primitive). Qu'en est-il de l'esbriet ?

Le coût du traitement par Esbriet est effectivement très élevé, ce qui justifie évidemment la nécessité d'un diagnostic avéré. En particulier, il n'est pas licite d'utiliser ce médicament dans les autres formes de pneumopathie interstitielle.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1367-1378, séance du 28 octobre 2014

INFORMATION

Numerus clausus et démographie médicale en France

Mots-clés : Démographie. Enseignement médical premier cycle.

Numerus clausus and medical demographics in France

Key-words: Demography. Education, medical, undergraduate

Michel HUGUIER * Patrick ROMESTAING **

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

En France, le nombre d'étudiants en médecine admis en deuxième année d'études (numerus clausus) a été limité par des lois : de 1971 en fonction des possibilités de formation pratique hospitalière et depuis 1979, en tenant compte des évolutions démographiques. L'objectif de 250 médecins pour 100 000 habitants paraissait alors raisonnable et impliquait de former chaque année 6 000 nouveaux médecins. Un nombre moindre avait été prévu, transitoirement, pour compenser une bosse démographique prévisible un peu après l'année 2000. Ces mesures ont été progressives pour ne pas défavoriser brutalement une génération par rapport aux autres. Elles ont encore été modulées par région afin d'atténuer les disparités régionales existantes, la quasi-totalité des étudiants s'installant dans la région où ils ont fait leurs études. La logique aurait voulu de faire une pré-sélection à l'entrée des études. L'opposition absolue des étudiants a amené à faire cette sélection en fin de première année, ce qui a encore plus de contreparties. À la fin des années 80, le numerus clausus aurait dû être réaugmenté, ce qui n'a été le cas que dix ans plus tard.

Les estimations sur la démographie médicale sont compliquées car le système est loin d'être étanche. Il convient d'intégrer dans la réflexion les médecins de l'Union Européenne (EU) qui viennent travailler en France, mais aussi le nombre croissant d'étudiants français qui, après avoir échoué au passage en seconde année, vont se former à l'étranger avant de revenir

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Ancien conseiller technique de Madame S. Veil, (1977-1979) ministre de la Santé.

** Vice-Président du Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM). Ancien président de Section Santé Publique et Démographie du CNOM. Représentant le CNOM à l'Observatoire National des Professions de Santé. Responsable de l'Observatoire européen de démographie médicale.

Tirés à part : Professeur Michel Huguier, même adresse
Article reçu le 21 mai 2014, accepté le 23 juin 2014.

passer l'examen classant national en fin de deuxième cycle. Des décisions communautaires sont souhaitables pour faire évoluer le numerus clausus des études médicales des pays de l'UE vers une certaine harmonisation quantitative. Enfin, en France, la réglementation hospitalière doit beaucoup mieux contrôler le dévoiement indirect du numerus clausus par l'embauche de médecins hors UE sur des postes laissés vacants.

SUMMARY

In France, the number of students admitted to the second year of medical studies is limited (numerus clausus) by law. In 1971 this limit was first based according to hospital training capacity and subsequently 1979 it has been based on demographic trends. An objective of 250 physicians per 100 000 inhabitants seemed reasonable and required 6 000 students to be trained each year. In 1979, it was decided to restrict the number of students temporarily because of a likely demographic slump after the year 2000. These steps were introduced progressively, in order not to unfairly treat a particular student class. The numerus clausus is also modulated geographically to take into account differences in medical density, as most students set up in the region where they did their medical studies. It is logical to practice preselection for admission to medical school, yet in France every baccalaureat holder can enrol any medical school, and students are totally opposed to preselection. This is why selection takes place at the end of the first year. In the late 1980s, the numerus clausus should have been increased by the health and education ministries, but this was in fact done only ten years later.

Estimates of medical demography are complicated by three factors. First, many physicians from European Union member states (mainly Belgium and Romania) practice in France. Second, some students not admitted to the second year of medical studies go to learn medicine in a foreign country before returning to sit the French national examination at the end of the sixth year. Third, public hospitals hire foreign physicians from outside the EU (mainly Algeria and Morocco), who then stay in France permanently. Thus, EU-level decisions are needed to harmonize the medical numerus clausus across member states. The hiring of physicians from non EU countries by French hospitals should be more tightly controlled.

INTRODUCTION

En janvier 2013, il y avait près de 200 000 médecins en activité en France, soit un médecin pour 300 habitants. Cet effectif est pratiquement stable depuis 2002 et devrait le rester jusqu'en 2018 pour baisser ensuite.

Depuis 1971, la France limite le nombre d'étudiants en médecine à la fin de la première année d'études. C'est le *numerus clausus.* Les modalités initiales en ont été modifiées par une loi de 1979. Ces dispositions ont fait l'objet de nombreuses controverses récurrentes.

Sur le plan théorique, les termes de l'alternative sont les suivants : un nombre insuffisant de médecins ne permettrait pas un accès à des soins ouvert à tous et dans certaines spécialités, il a été montré que les résultats au dessous d'un certain seuil

d'activité étaient moins bons [1]. Mais un nombre excessif a lui aussi des inconvénients. Sur le plan économique, il a été prouvé que dans les régions où les densités médicales étaient les plus fortes, la consommation des soins et les remboursements qu'ils entraînaient pour l'Assurance maladie y étaient le plus élevés sans que l'état sanitaire de la population y soit meilleur pour autant [1]. Un nombre optimal de médecins, c'est-à-dire nécessaire mais aussi suffisant, est donc souhaitable.

Des idées erronées ont pu donner lieu à des prises de position dogmatiques qui sont parfois sous-tendues par des intérêts corporatistes ou par des *a priori* politiques, là où seul l'intérêt général devrait guider les décisions.

Le but de cette communication est de rappeler l'évolution des dispositions législatives concernant le *numerus clausus* d'entrée en deuxième année de médecine, l'incidence sur l'évolution de la démographie médicale sur laquelle nous disposons de plusieurs sources d'information [2], puis de faire quelques propositions.

LES DONNÉES

Rappel de l'évolution législative

Il y a eu trois étapes législatives dans la fixation du nombre d'étudiants en médecine.

Avant la loi de 1971, tout bachelier pouvait s'inscrire dans la faculté de médecine de son choix et poursuivre ses études s'il passait avec succès les examens annuels. La formation théorique était réalisée par des enseignements universitaires et l'enseignement pratique par des stages et des fonctions hospitalières assez spécifiques aux études médicales françaises.

En 1971, devant l'augmentation du nombre d'étudiants, il a paru nécessaire de légiférer pour que leur nombre ne dépasse pas les possibilités d'une formation pratique hospitalière de qualité [2]. Au nom du droit ouvert à tout bachelier de pouvoir s'inscrire à une faculté de son choix, le contrôle du nombre d'étudiants s'est fait par le moyen d'un *numerus clausus* à la fin de la première année de médecine. D'âpres discussions ont alors eu lieu pour savoir quel était le nombre d'étudiants que pouvait accueillir et former les établissements hospitaliers, nombre évalué par

1. En chirurgie digestive lourde, en neurochirurgie, en chirurgie cardiaque ou pédiatrique, les complications postopératoires sont plus nombreuses et les résultats à distance moins bons au dessous d'un certain seuil d'activité.
2. Conseil de l'ordre des médecins ; Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère de la santé reposant sur le fichier Adeli ; Caisse nationale d'assurance maladie pour la médecine libérale conventionnée ; Observatoire national de la démographie des professions de santé. Les divergences entre les différentes évaluations sont faibles. Les données du Conseil de l'ordre des médecins sont les plus complètes, encore faut-il, par exemple, bien différencier le nombre total de médecins inscrits au Conseil de l'ordre comprenant des retraités dont certains peuvent continuer à exercer, l'inclusion ou non de médecins exerçant Outre-mer, etc. Il convient encore de tenir compte des médecins militaires qui ne sont pas inscrits au Conseil de l'ordre.

les Comités hospitalo-universitaires et arrêté chaque année. Il fut fixé autour de 8 600 alors que le ministère de la Santé avait fait des estimations assez inférieures [3].

En 1979, les pouvoirs publics ont été sensibilisés à l'idée que ces effectifs allaient aboutir à former un nombre excessif de médecins. Il s'est avéré que ces alertes n'étaient pas une réaction de malthusianisme, mais intégraient la qualité des soins et une approche économique. Il a donc paru nécessaire de modifier la législation et de tenir compte non seulement des possibilités de formation hospitalière mais aussi de prévisions démographiques, ce qui avait déjà été évoqué mais non retenu en 1971. Ce fut l'objet de la loi de juin 1979. La question fut alors d'estimer le nombre de médecins dont nous avions besoin.

De combien de médecins avons-nous besoin ? Les estimations de 1978-1979.

En 1975, il y avait en France 154 médecins pour 100 000 habitants. À cette époque, des comparaisons entre les régions et internationales suggéraient qu'une densité de 250 médecins pour 100 000 habitants était un objectif raisonnable [4]. Il impliquait, compte tenu de la durée moyenne d'exercice des médecins [5], de former chaque année 6 000 nouveaux médecins [6].

Trois modulations

Ce flux global a été modulé par trois données complémentaires :

1. Le nombre élevé d'étudiants admis en deuxième année de médecine dans les années précédant la réforme de 1979 permettait de prévoir que la densité, considérée comme souhaitable, serait dépassée vers l'an 2000. Un *numerus clausus* inférieur à 6 000 a donc été temporairement fixé pour résorber la « bosse » démographique qui était prévisible. De fait, en 2005, il y avait en France métropolitaine 340 médecins pour 100 000 habitants, ce qui était du même ordre de grandeur qu'en Allemagne, en Espagne et aux Pays-Bas, pays qui, eux aussi avaient augmenté leur nombre d'étudiants en médecine. Mais il était très supérieur à la densité médicale de la Suède ou de la Norvège (300 pour 100 000 habitants), de la Grande-Bretagne et du Japon (respectivement 230 et 200). Mais dans ces deux derniers pays les systèmes de soins sont très différents de celui de la France.

3. En fait, en 1976-77, le nombre d'étudiants en 2e année (PCEM 2) était de 10 500 du fait de différents dérapages dont ceux du « coefficient d'attrition ».
4. Cette densité était alors supérieure à celle qui existait en République fédérale allemande (217 pour 100 000 habitants), à celles qui étaient prévues en Hollande ou en Italie (respectivement 190 et 200 médecins pour 100 000 habitants) et très supérieure à celle de la Grande-Bretagne (120 médecins pour 100 000 habitants).
5. En 2004, l'âge moyen d'installation des nouveaux médecins était de 34 ans et celui des départs à la retraite de 66 ans .
6. Il s'y ajoutait un « coefficient d'attrition » qui correspondait au faible nombre d'abandon des études de médecine après la deuxième année, coefficient estimé à 3 %.

2. La réduction du nombre d'étudiants en médecine en France a été progressive afin d'éviter toute rupture brutale et de ne pas pénaliser quelques générations d'étudiants par rapport aux autres. Ainsi, le *numerus clausus* s'est peu à peu abaissé, jusqu'à 3 500 en 1992.
3. Le *numerus clausus* global, qui fut ensuite décliné par régions, a été une opportunité pour essayer de réduire les fortes inégalités de densités médicales interrégionales [7]. En effet, des enquêtes avaient montré que 90 % des étudiants en médecine, une fois diplômés, s'installaient dans la région où ils avaient fait leurs études [8]. La baisse du *numerus clausus* a donc été proportionnellement plus importante dans les régions à forte densité médicale que dans les autres et réciproquement [9].
4. Il convient enfin de remarquer que, malgré la diminution du *numerus clausus*, les ministères de la Santé et des Universités avaient obtenu du Ministère des Finances que le nombre d'enseignants en médecine ne soit pas diminué [10]. Cette garantie a facilité l'acceptation de la loi de 1979 par les hospitalo-universitaires.

Le double scotome de la fin des années 80.

À la fin des années 1980, une politique vigilante d'anticipation en matière de démographie médicale aurait dû faire augmenter, comme prévu en 1979 le *numerus clausus* et ce dès la fin des années 80, ce qui n'a été réalisé que dix ans plus tard [3] pour atteindre 7 500 en 2007, effectif auquel s'ajoute un maximum de 230 places « passerelles » pour des étudiants issus d'autres formations [11].

Le retard pris dans l'augmentation du *numerus clausus* a été particulièrement préjudiciable pour deux raisons :

1. La première a été l'évolution générale de la démographie française. À partir de 1994, il y a eu une reprise marquée de la natalité entraînant une augmentation des consultations pédiatriques. A l'autre extrémité de la vie, le nombre de personnes

7. Du simple au double. En 1976, il y avait pour 100 000 habitants, un peu moins de 100 médecins en Basse-Normandie et en Picardie, et un peu plus de 200 en Provence Côte-d'Azur et en région parisienne. En 2006, cette densité en Ile-de-France était de 402 pour 100 000 habitants, pour 326 en moyenne nationale, mais devait diminuer proportionnellement le plus après le Languedoc-Roussillon.
8. Néanmoins, il existe un héliotropisme surajouté : le nombre de médecins formés en dehors de la région PACA, par exemple, était supérieur au nombre de médecins formés sur place.
9. Cette mesure fut efficace puisqu'une enquête, menée en 2000 par l'Institut national des études démographiques, a montré que le Nord Pas-de-Calais, qui avait une faible densité médicale en 1980, aurait en 2020 une densité médicale plus élevée que la région Provence Côte d'Azur. Il convient encore de remarquer que la densité médicale de la Picardie, la plus faible de France en 2011, était quand même supérieure (270 pour 100 000 habitants) à celle de la région parisienne dans les années 80 et que celle-ci devait baisser dans les prochaines années.
10. Des calculs avaient montré que la logique aurait été de diminuer de 1 000 les postes d'assistants universitaires et de 250 le nombre de professeurs.
11. Il s'agit 1) d'étudiants qui, au terme de la première année pouvaient choisir la médecine, mais ont fait une autre filière de santé (40), 2) de titulaires d'un mastère ou de deux ans d'études après un échec au *numerus clausus,* 3) de titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou d'une thèse en sciences.

de plus de 75 ans s'est considérablement accru [12]. Or aux deux âges extrêmes de la vie, la consommation de soins est élevée. Enfin, il y a eu un solde migratoire positif plus important que prévu.

2. La seconde raison est que l'offre de soins par médecin a diminué parce qu'ils ont réduit dans l'ensemble leur temps de travail par rapport aux générations précédentes, en aspirant à un mode de vie qui se rapprochait un peu plus de celui de leurs concitoyens [13] [4]. L'augmentation de la proportion de médecins salariés par rapport aux libéraux en est une traduction [14]. Cette évolution explique encore que les différences de temps d'activité professionnelle entre les hommes et les femmes, estimées avoir été de l'ordre de 30 %, aient tendance à s'estomper [15].

Le principe et les modalités du *numerus clausus*

Le principe même du *numerus clausus* est aujourd'hui contesté. Il aboutit à un taux d'échec de passage en deuxième année de médecine de près de 80 % et après le redoublement de la première année pour la plupart des étudiants [16]. Néanmoins, il ne faudrait pas oublier qu'avant l'institution d'un *numerus clausus*, les échecs et les abandons en cours d'étude, avec orientations vers d'autres filières, étaient encore plus nombreux [17]. Ceux qui voudraient aujourd'hui « laisser les études de médecine dans l'ambiance universitaire traditionnelle » [5] sont trop jeunes pour s'en souvenir ou amnésiques.

L'autre critique récurrente faite au *numerus clausus* concerne la nature des épreuves qui découlent de l'enseignement dispensé en première année de médecine [6]. Il est vrai que les modalités actuelles du *numerus clausus* ne laissent pratiquement aucune chance aux bacheliers littéraires. De fait, la presque totalité des étudiants de première année de médecine ont fait un baccalauréat scientifique [18]. Mais la carica-

12. La proportion de 75 ans et plus est passée de 4,3 % en 1960 à 8,5 % en 2007 et une projection estime qu'en 2060, ce taux sera de 16,2 %. Or, toutes les maladies liées à l'âge, maladies cardio-vasculaires, démences, cancers, arthroses etc. augmentent les recours aux médecins.
13. Il est assez significatif qu'en 2012, sur 6 324 nouveaux médecins inscrits au Conseil de l'ordre des médecins, un peu plus de 66 % ont choisi un exercice salarié et un peu moins de 10 % l'exercice libéral exclusif.
14. La proportion de nouveaux médecins inscrits en exercice libéral au conseil de l'ordre a diminué de 65 % dans les années 1996 à 20 % dix ans plus tard.
15. En 1980, la proportion d'étudiantes en médecine était de 24 %. Elle a atteint 35 % en 1985, pour dépasser actuellement 60 %. Or, si les femmes médecins renoncent rarement à l'exercice de la médecine, leur temps total d'activité professionnelle était alors en moyenne de 30 % inférieur à celui des hommes (temps partiels, arrêts temporaires d'activité professionnelle, âge de retraite plus précoce).
16. Pour l'année universitaire 2007-2008, par exemple, les chances de succès du passage en deuxième années de médecine ont été de 11,2 % pour les non redoublants ; 62 % des non reçus se sont réinscrits ; leurs chances de succès a alors été et 37,7 %.
17. Ainsi, en 1968-1969, il y avait 26 100 étudiants en première année de médecine, 6 899 en troisième année, et 3 500 en dernière année.
18. En 2010, 94 % des étudiants en première année de médecine étaient issus de baccalauréats scientifiques, contre 41 % parmi l'ensemble des inscriptions universitaires.

ture du bachelier scientifique qui, pour cette raison, serait dépourvu d'humanité et donc presque impropre à exercer la médecine n'est guère acceptable. Comme a pu l'écrire Robert Germinet, directeur de l'école supérieur des mines de Saint-Etienne, l'esprit scientifique est d'abord une attitude, l'école du doute [7]. Il est raisonnable de penser que la nature des épreuves de l'examen aboutissant à la sélection au terme de la première année de médecine n'a qu'une importance relative : quelle que soit la nature de ces épreuves, ce seront les plus travailleurs et les plus tenaces qui seront reçus [19]. Une sélection fondée sur la mention obtenue au baccalauréat suivie d'un entretien sur les motivations du candidat aurait été d'autant plus logique que toutes les statistiques sur le sujet montrent une très bonne corrélation entre le type de baccalauréat, la mention éventuelle et les chances de passer en seconde année de médecine [20]. Pour cette raison, il avait été envisagé dès 1977, et l'idée a été reprise depuis, de faire une pré-sélection après le baccalauréat, comme dans presque tous les autres pays européens [8]. Mais les étudiants français s'y opposent formellement au nom du droit français donnant à tout bachelier la possibilité de s'inscrire dans la discipline universitaire de son choix et la crainte d'injustices dans ce type de sélection. Ces mêmes étudiants préfèrent accepter celles des classes préparatoires en médecine, privées et payantes et forcément discriminatoires [21].

Les « déserts médicaux »

Au sein des régions, le maillage médical reste insuffisant dans un peu plus de 4 000 cantons ruraux ou banlieues. Le phénomène s'observe aujourd'hui au cœur des grandes villes [22]. Ce sont les fameux « déserts médicaux ». Il serait naïf de croire qu'en élevant le *numerus clausus,* on réglerait le problème de la désertification médicale de certains cantons. C'est principalement le mode de vie des médecins qui est en cause [3].

Il convient de chercher des solutions à ce problème par d'autres moyens qui ont commencé à être proposé dès 2002 [9], mis en œuvre dès 2003 et repris par la loi de 2005 relative au développement des territoires ruraux [23] [3,10,11]. Il résulte de certaines mesures un « effet d'aubaine » lié à la connaissance par les étudiants des avantages offerts par l'installation dans certaines zones [24], mais l'empilement des mesures nuit, de façon un peu paradoxale, à leur lisibilité par les intéressés.

19. Perez M. Ne pas oublier que la médecine est un humanisme. Le Figaro. 17 décembre 2005.
20. À titre indicatif, en 2007, les chances de passer en 2e année étaient de 61 % pour les titulaires d'un bac S avec mention très bien, de 42 % avec mention bien, de 23 % avec mention assez bien, et seulement 5,5 % avec mention passable. Elles étaient quasi nulles pour les autres séries. La moyenne nationale était de 16 %.
21. En 2005, le coût était de l'ordre de 3 000 euros pour l'année. Les tutorats auraient réduit l'importance de ces préparations privées.
22. Du fait de l'augmentation des bureaux, des commerces, des coûts de l'immobilier, etc.
23. Bourses aux étudiants sous condition d'installation, aides directes à l'installation, aides indirectes (exonérations fiscales et sociales, augmentation de 20 % des rémunérations), aménagements d'exercice, création de Praticiens territoriaux de médecine générale.
24. C'est le cas d'avantage sociaux en cas de grossesse par exemple.

Les médecins à diplôme étranger autorisés à exercer en France

En janvier 2013, sur 199 500 médecins en activité inscrits au Conseil de l'ordre, 10,6 % étaient titulaires d'un diplôme obtenu hors de France [25]. En 2011, parmi 6 053 médecins nouvellement inscrits au Conseil de l'Ordre, 24 % étaient dans le même cas [12].

Parmi les médecins à diplôme étranger, il convient de distinguer ceux faisant partie de l'Union européenne (UE) pour lesquels il existe une reconnaissance automatique du diplôme et les autres [26]. Pour pallier à une insuffisance de médecins dans certains hôpitaux, dans certaines spécialités ou dans certaines zones démédicalisées, des postes laissés vacants sont proposés à des médecins étrangers hors UE par des directeurs d'établissements publics [27]. En 2012, on estimait que 4 000 à 5 000 médecins originaires de pays hors UE exerçaient dans des hôpitaux sans être inscrits à l'Ordre. Ces données se sont confirmées les années suivantes. Pour ces médecins l'autorisation d'exercer en France est alors le moyen de régulariser leur situation. Pour se faire, des dispositions législatives ou réglementaires dérogatoires sont prises. Elles doivent chaque fois épurer la situation, mais se répètent (lois de 1999 et 2011, textes réglementaires de 1972, 1993, 1996 et 2012) [28].

Il y a encore un nombre croissant d'étudiants français qui, après avoir échoué au passage en seconde année, vont se former à l'étranger dans une université européenne [29] avant de revenir passer l'examen classant national [30].

Il se crée ainsi des filières parallèles dont la double conséquence est une qualification de certains médecins en dessous du niveau de formation pratique et théorique exigée pour les Français titulaires d'un diplôme universitaire donnant la qualification. De plus, ce laxisme ministériel, d'une part est injuste vis-à-vis des étudiant ayant obtenu plus de la moyenne à l'examen de fin d'année mais qui n'ont pas pu poursuivre leurs études médicales du fait du *numerus clausus* (les « reçus collés »), d'autre part se fait

25. 44,6 % avaient un diplôme européen et 55,4 % un diplôme non européen.
26. Parmi les étrangers, les Européens venaient surtout de Roumanie (18 %) et de Belgique (9 %) et les non Européens d'Algérie (22 %) et du Maroc (6 %). La complexité de la question est montrée par une catégorie particulière, celle des Français qui vont acquérir un diplôme dans un autre pays européen (notamment en Roumanie à Cluj-Napoca).
27. De 1996 à 2002 5 740 praticiens adjoints contractuels ont été recrutés.
28. Des régularisations « hors quota » ont notamment été ouvertes par la loi CMU et a permis 6 360 autorisations d'exercice de 1999 à 2002. Actuellement, les médecins étrangers arrivés avant 2010 doivent passer un examen et pouvoir attester d'au moins trois années d'exercice en France sous responsabilité d'un autre médecin. Les autres doivent passer un concours ouvert pour les spécialités déficitaires (décret de mai 2012).
29. Ce fut surtout en Belgique et aujourd'hui en Roumanie.
30. À l'examen classant national en 2014, il y avait ainsi 8768 candidats. 341 repassaient l'examen afin d'obtenir un meilleur classement espérant ainsi pouvoir accéder à une filière qu'ils n'avaient pu obtenir précédemment. Il y avait encore 258 candidats qui avaient un diplôme de deuxième cycle obtenu dans un autre pays de l'Union européenne, surtout d'Italie (202) et de Roumanie (71).

au détriment des pays d'origine de ces médecins, ainsi privés d'une partie de leur corps médical, déjà insuffisant [13].

De plus, en 2011, il semblerait qu'il n'y guère eu de médecin titulaire d'un diplôme étranger qui se soit installé en médecine générale dans une commune recensée comme étant déficitaire [12].

COMMENTAIRES

Cet article a cherché, à partir des faits et de leur historique, à montrer quelques idées erronées qui pourtant reviennent régulièrement dans les discussions à propos de la démographie médicale et du *numerus clausus*.

Déséquilibres régionaux ; médecine générale et spécialités.

Volontairement, nous n'avons pas évoqué le déséquilibre persistant des densités médicales entre les régions qui s'observe aussi dans d'autres pays européens [14]. Une réponse en est la modulation du *numerus clausus* par région comme le suggère l'exemple de 1979 en sachant que 85 % des médecins continuent à s'installer dans la région dans laquelle ils ont fait leurs études.

Nous n'avons pas non plus abordé les questions des répartitions entre généralistes et spécialistes et des différentes spécialités au sein de ceux-ci [31]. En tout état de cause, le pourcentage de médecins exerçant réellement la médecine générale devrait être augmenté [15]. Deux mesures vont dans ce sens : d'une part les orientations de l'Observatoire national des professions de santé, d'autre part une sensibilisation concrète des étudiants à l'exercice de cette médecine [32].

Une indispensable continuité politique

En matière de démographie médicale il est indispensable qu'il existe une continuité dans les décisions ministérielles.

Ainsi, « une augmentation du *numerus clausus* ou un report de deux ans de l'âge de départ à la retraite permettrait de limiter la baisse des effectifs voire d'accroître transitoirement le nombre de médecins actifs, mais n'aurait pas d'impact sur le déséquilibre entre spécialités ou sur les inégalités régionales » [16].

Ainsi encore, en 2002, la Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère de la Santé faisait une étude prospective sophistiquée sur la démographie médicale à l'horizon 2020 en prenant comme hypothèse un *numerus*

31. En 2005, 108 000 médecins de médecine générale étaient recensés (DOM TOM inclus). En réalité, seulement 58 000 avaient une réelle activité de médecine générale de premier recours (autrefois qualifiés de « médecins de famille »).
32. Citons par exemple les « stages de découverte » en médecins générale développés par la Faculté de Clermont-Ferrand.

clausus de 4 700 [17] alors qu'il fut fixé deux ans plus tard à 5 600 et à 7 000 quatre ans après.

Autre exemple : dans les années 90, plusieurs rapports concluaient à la pléthore médicale et s'interrogeaient sur la possibilité de financer les dépenses de santé entraînées par un si grand nombre de médecins [18]. Pour cette raison, l'Ordonnance d'avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins avait abaissé de 60 ans à 57 ans l'âge minimal d'accès à une retraite anticipée des médecins, assortie d'une allocation confortable pour favoriser la cessation d'activité de médecins encore en exercice et proches de l'âge de la retraite [33]. Dix ans plus tard, le gouvernement faisait le contraire et incitait les médecins de plus de 65 ans à continuer à exercer [34].

Sur le plan politique, la continuité des décisions est soumise à des groupes de pression actifs qui se manifestent dans des sens parfois totalement opposés. Ainsi, très schématiquement, les syndicats médicaux, les caisses d'assurance maladie, le ministère des Finances ont tendance à défendre un *numerus clausus* assez faible. Les étudiants en médecine, les associations de parents d'étudiants et quelques médecins ont une position opposée allant jusqu'à souhaiter que l'on revienne à la situation antérieure à 1972. Enfin, le ministère des Universités et les médecins hospitalo-universitaires ont toujours été favorables à un *numerus clausus* plus élevé que le ministère de la Santé.

Une autre difficulté tient à la douzaine d'années qui sépare toute décision sur la démographie des étudiants et celle des médecins avec l'évolution des techniques, de l'épidémiologie, des modes d'exercice qui peuvent se faire dans l'intervalle et l'inertie de notre système décisionnel [19].

Adapter le *numerus clausus* aux départs à la retraite

L'adaptation du *numerus clausus* aux chiffres connus des départs annuels à la retraite aurait l'avantage d'assurer le renouvellement du corps médical, d'être relativement fiable, mais aurait l'inconvénient majeur de figer des situations. Il pourrait cependant constituer une « contre expertise » aux chiffres estimés conformes aux dispositions législatives et à l'intérêt général.

CONCLUSIONS

Le besoin en médecins dépend de la politique de santé que l'on se fixe. Or, celle-ci n'est pas clairement définie dans la durée [20]. Néanmoins, les effectifs actuels de *numerus clausus* autour de 7 500 paraissent assurer un nombre nécessaire mais aussi suffisant de médecins.

33. Entre 1988 et 2003, 10 500 médecins ont ainsi pris une « pré-retraite.
34. Xavier Bertrand dévoile son plan de lutte contre les déserts médicaux. La Tribune, 26 janvier 2006. Aujourd'hui, l'âge de la retraite des médecins augmente progressivement pour ceux qui sont nés à partir de 1951.

La baisse probable du nombre global de médecins en France peut être une opportunité parmi d'autres pour diminuer l'hyperconsommation médicale. Néanmoins, « une offre toujours plus abondante a probablement créé des habitudes de consommation qui résisteront, au moins en grande partie, à la diminution de l'offre » [18].

Les estimations sur la démographie médicale sont compliquées par un système qui est loin d'être étanche. Il convient d'intégrer dans la réflexion le nombre croissant de médecins de l'Union Européenne (EU) qui viennent travailler en France, et aussi le nombre croissant de jeunes français qui, après avoir échoué au passage en seconde année, vont se former à l'étranger dans une université européenne et reviennent passer l'examen classant national. Des décisions communautaires sont nécessaires pour faire évoluer les *numerus clausus* des études médicales des pays de l'UE vers une certaine harmonisation quantitative.

Enfin, en France, une réglementation hospitalière contraignante doit faire cesser le dévoiement indirect du *numerus clausus* par l'embauche de médecins hors UE sur les postes laissés vacants.

RÉFÉRENCES

[1] Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Études de 1976 et 2009.

[2] Deplaude MO. Instituer la « sélection » dans les facultés de médecine dans les années 68. Revue d'histoire de la protection sociale. 2009;2:78-100.

[3] Langlois J. La démographie médicale de 2003 à 2025. Difficultés présentes et à venir. Bull Acad Natle Med. 2004;188:475-93.

[4] Ambroise-Thomas P. La démographie médicale. Prévoir et maîtriser son évolution. Assurer une meilleure répartition de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire national. Bull Acad Natle Med. 2009;193:405-13.

[5] Wallach D. Un consensus pour diminuer le nombre de médecins. Le quotidien du médecin. 27 novembre 2011.

[6] Germinet R. Le Figaro, 21 mai 2003.

[7] Nicolas G. Le corps médical à l'horizon 2015. Bull Acad Natle Med. 2007;191:413-23.

[8] Loisance Sur l'accès à la première année des études médiales. Bull Acad Natle Med. 2008;192:1229-31.

[9] Berland Y. Mission sur la démographie médicale. 2002.

[10] Circulaire nº 2004-153 du 26 mars 2004 relative aux modalités opérationnelles de définition des zones géographiques en vue de l'attribution des aides à l'installation des médecins généralistes.

[11] Ambroise-Thomas P. Comment corriger l'inégalité de l'offre de soins en médecine générale sur le territoire national ? Bull Acad Natle Med. 2007;191:641-51.

[12] Ordre national de l'Ordre des médecins. Atlas de démographie médicale en France. Situation au 1er janvier 2013.

[13] Loisance D, Ambroise-Thomas P. Les médecins étrangers hors Union européenne exerçant dans les hôpitaux publics français. Bull Acad Natle Med. 2006;190:1087-8.

[14] Sénat. Législation comparée. La démographie médicale. Mai 2008.

[15] Kervasdoué de J, Lehmann C, Bronner C. Les médecins généralistes. Une espèce menacée. Le Monde. 7 juin 2008.

[16] Attal-Touret K, Vanderschelden M. La démographie médicale à l'horizon 2030 de nouvelles projections nationales et régionales détaillées. Dossier solidarité et santé. DREES Santé nº 12.2008.

[17] Niel X. La démographie médicale à l'horizon 2020. Une réactualisation des projections à partir de 2002. DREES nº 161:mars 2002.

[18] Choussat J. Rapport d'ensemble sur la démographie médicale. Inspection générale des affaires sociales : Inspection générale des finances. La documentation française. Décembre 1997.

[19] Got C. La santé. Paris : Flammarion, 1992.

[20] Dubois O. La démographie médicale. Entre pléthore et carences. Bulletin de l'Ordre des médecins. Janvier 1996.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1379-1385, séance du 28 octobre 2014

INFORMATION

Pour une implication de la psychiatrie dans le débat sur la souffrance psychologique au travail

MOTS-CLÉS : TRAVAIL/PSYCHOLOGIE. SYNDROME D'ÉPUISEMENT PROFESSIONNEL

Role of Psychatry in the question of psychological distress at work

KEY-WORDS: WORK/PSYCHOLOGY. BURNOUT, PROFESSIONAL.

Patrick LÉGERON *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

LE CONTEXTE DES TROUBLES MENTAUX AU TRAVAIL

L'émergence de la pénibilité psychologique au travail

Depuis une vingtaine d'années, la question de la santé mentale est posée avec force dans le monde du travail. Durant des siècles, pour ne pas dire des millénaires, le travail « contraignait » le corps et la pénibilité qui l'accompagnait était presque exclusivement physique. À partir des années 1970 de profonds bouleversements surviennent dans la société et le monde du travail en a été particulièrement affecté. Les spécialistes attribuent cela à l'entrée dans un monde « post-industriel » qu'ils faisaient d'ailleurs coïncider avec le premier choc pétrolier. Le monde du travail s'est alors mis à ressembler de moins en moins à celui décrit par Émile Zola dans Germinal. Peu à peu, les machines ont remplacé les hommes dans les activités les plus ingrates, les nouvelles technologies et les ordinateurs ont simplifiés de nombreuses tâches, les environnements de travail sont devenus plus avenants et le nombre d'heures de travail a régulièrement diminué. Mais l'illusion que la pénibilité du travail allait progressivement se réduire a été éphémère. D'autres formes de contraintes apparaissaient et avec elles, la notion de pénibilité psychologique (Légeron, 2015).

* Psychiatre attaché de consultation Service hospitalo-universitaire du Centre Hospitalier Sainte-Anne ; Fondateur du Cabinet Stimulus ; e-mail : patrick.legeron@stimulus-conseil.com

Tirés à part : Docteur Patrick Légeron, même adresse
Article reçu le 10 juillet 2014, accepté le 20 octobre 2014

Dans les années 1980 et surtout 1990 plusieurs grands organismes internationaux attirent ainsi l'attention sur l'inquiétant développement du phénomène de stress dans les environnements professionnels et ses graves conséquences possibles sur la santé des travailleurs. Ainsi, au début des années 90 le Bureau International du Travail indiquait que le stress était devenu l'un des plus graves problèmes de notre temps pour les individus, en mettant en péril leur santé physique mais surtout mentale (BIT, 1993). Pour cet organisme international, l'incidence du stress au début des années 90 avait au moins doublé en dix ans et était devenu un problème concernant tout le monde dans les sociétés industrielles modernes. De plus, par ses effets sur la santé et la productivité, le stress avait aussi beaucoup d'impact sur l'économie des pays.

L'émergence progressive dans le monde du travail de nouveaux concepts comme le stress, mais aussi le harcèlement moral ou le *burn out*, a ainsi mis l'accent sur des risques assez nouveaux pour la santé et sur des souffrances de plus en plus psychologiques, voire des pathologies mentales (Dejours, 1998). Ces risques ont rapidement été nommés risques psychosociaux (RPS), car à l'interface de l'individu (le psycho) et de l'environnement de travail (le social) (Sahler et *al.*, 2007). Or, si le lien entre travail et santé est assez bien établi depuis fort longtemps car reposant sur de nombreuses études rigoureuses, il s'agit essentiellement du domaine de la santé physique et de l'impact des conditions ou des environnements de travail sur le développement de maladies somatiques (Bensadon et *al.*, 2013). Les pathologies liées à l'exposition à l'amiante en sont un bon exemple.

La prise en compte actuelle des risques psychosociaux

En France l'intérêt porté aux risques psychosociaux est apparu tardivement. Ce n'est qu'à la suite de la médiatisation des suicides survenant dans le monde du travail que les pouvoirs publics se sont impliqués. Ainsi le premier rapport gouvernemental sur ce sujet n'a été publié qu'en 2008 à la demande du Ministre du travail (Nasse et Légeron, 2008). C'est également la même année qu'un Accord national interprofessionnel a été signé au niveau national sur la prévention du stress au travail par les partenaires sociaux (organisations syndicales et représentants du patronat), alors que de tels accord avaient été signés au Danemark dès la fin des années 70. Dans une étude publiée il y a peu d'années par l'Agence européenne de sécurité et santé au travail, la France s'avérait être assez en retard par rapport à ses voisins dans la lutte menée par les entreprises contre le stress au travail et la prévention des RPS (EU-OSHA, 2009).

C'est non seulement tardivement mais aussi de façon dramatique que notre pays a porté son attention à l'impact du travail sur la santé mentale des salariés. La prise de conscience dans l'opinion publique (mais aussi des pouvoirs publics et des entreprises) s'est faite en effet largement d'une part après les cas de harcèlement moral décrits par la psychiatre Marie-France Hirigoyen (1998) et d'autre part par la succession de suicides apparus chez France Télécom et ayant conduit respec-

tivement au vote du parlement français d'une loi réprimant le harcèlement moral au travail en 2002 et à la mise en place d'un plan d'urgence de prévention des RPS par le Ministre du travail en 2009. Les pays régulièrement cités en exemple comme ayant mieux réussi que nous à promouvoir la santé mentale au travail (essentiellement les pays d'Europe du Nord et le Canada), ont davantage mis en avant le concept de bien-être des individus au travail plutôt que celui de la souffrance avec d'ailleurs, dans la plupart des cas, une forte préoccupation de performance économique des entreprises qui les emploient (EU-OSHA, 2013).

À ces deux spécificités françaises de l'abord des risques psychosociaux au travail (tardivement et négativement) s'en ajoute une troisième qui nous semble tout aussi regrettable : la faible place accordée à la connaissance médicale et psychiatrique non seulement dans l'analyse et la compréhension de ces phénomènes mais aussi dans la détermination des actions à mettre en place. Nous observons ainsi qu'en France le rôle attribué au Ministère de la Santé est quasiment inexistant dans ce domaine alors que nous sommes à l'évidence face à une question de santé publique. C'est le Ministère du Travail qui en est en charge et plus précisément sa Direction générale du travail (DGT). Ceci n'est pas le cas dans d'autres pays comme la Suède ou le Luxembourg. On note aussi que des grands organismes de référence scientifique et médicale comme l'Inserm sont rarement consultés pour apporter leur expertise à la connaissance de ces problématiques. Enfin, dans les entreprises, les services de santé au travail et les médecins du travail ne sont qu'exceptionnellement sollicités pour la mise en place de véritables stratégies de promotion de la santé mentale au travail qui restent dans le domaine des ressources humaines et plus précisément des relations sociales.

Au total, cette préoccupation avant tout sociétale et politique vis-à-vis des risques dits « psychosociaux » et de leur responsabilité à engendrer des pathologies mentales a pu paraître louable. Elle a conduit à une nécessaire prise de conscience des opinions. Elle n'est cependant pas sans poser un certain nombre de questions auxquelles la discipline médicale, qui a été trop négligée mais aussi trop silencieuse sur ce sujet, doit aujourd'hui répondre.

La « souffrance au travail », un concept flou

Le concept de « souffrance au travail » s'est très vite imposé dans notre pays pour recouvrir l'ensemble des impacts négatifs sur le psychisme humain que peuvent avoir les environnements de travail. Concept très flou qui englobe à la fois des réalités morbides et des manifestations non pathologiques. On sait bien sûr que, plus que dans tout autre domaine de la médecine, la frontière entre le « normal » et le « pathologique » est ténue en psychiatrie. Il est pourtant nécessaire malgré tout de mieux la cerner.

L'Organisation mondiale de la santé, dans l'abord de la santé mentale, distingue clairement trois niveaux bien différents : le bien-être psychologique, la détresse psychologique et les troubles mentaux. La psychiatrie s'est attachée depuis fort

longtemps (en tout cas depuis qu'elle a revendiqué le statut de discipline scientifique) a bien distinguer les deux derniers niveaux. La détresse psychologique est inhérente à la condition humaine et se manifeste en particulier lors d'événements de vie ou de situations particulièrement éprouvantes que rencontre l'individu (perte d'un être cher, chômage, etc.). La prise en compte de cette détresse est une nécessité de même que l'aide qui doit y être apportée pour l'alléger. Mais il n'y a pas lieu d'en faire un trouble mental. Malheureusement on observe dans notre société une tendance à « psychiatriser » de plus en plus cette détresse psychologique, comme en témoigne, par exemple, les prescriptions inappropriées de psychotropes. La revendication de nos contemporains à ne pas souffrir (et même à être heureux !) est l'une des caractéristiques majeurs de nos sociétés avancées. Elle est légitime et signe le progrès de l'humanité. Elle s'est observée tout d'abord dans le domaine de la souffrance physique comme en témoigne la lutte (relativement récente et retardée dans notre pays comparée aux pays anglo-saxons) contre la douleur présente maintenant dans toutes les disciplines médicales.

Le refus de la détresse psychologique au travail (la « souffrance ») s'inscrit dans cette même démarche. Elle est salutaire. Mais trop souvent cette détresse psychologique est assimilée aux yeux de non experts à une pathologie induite par le travail. Il n'est ainsi que de constater la position prise par certains de faire reconnaître en maladies professionnelles les diverses manifestations de la souffrance au travail dont la description et les contours demeurent actuellement extrêmement flous.

Cette approche très extensive de la pathologie mentale va à l'opposé de la cause qu'elle prétend servir (protéger les salariés des effets néfastes sur le psychisme des environnements de travail). Il est donc nécessaire d'y apporter une clarification et c'est avant tout à la science médicale de le faire.

LES QUESTIONS POSÉES À LA SCIENCE MÉDICALE

La médecine et plus spécifiquement la psychiatrie sont interpelées et se doivent d'apporter des réponses solides et expertes à un certain nombre de questions et ce, dans plusieurs domaines.

Des entités cliniques mal définies

La nosographie et la définition des pathologies mentales pouvant être générées par le travail restent extrêmement approximatives et parfois même en contradiction avec les connaissances médicales. Prenons deux exemples : le stress et le *burn out*. Le stress est défini scientifiquement comme la réaction d'adaptation de l'organisme à une situation adverse (Lôo et *al.*, 2003). Il peut bien sûr, lorsqu'il s'avère chronique et/ou intense, conduire à des dérèglements de l'organisme et diverses pathologies. Mais en faire d'emblée, comme affirmé parfois, une pathologie est un contresens scientifique. Quant au terme de burn out, il n'appartient pas à la nosographie psychiatrique telle

qu'elle apparait dans les classifications des troubles mentaux internationales (Organisation mondiale de la santé, 2008), nord-américaines (American Psychiatric Association, 2013) ou françaises (Sadoun et Quemada, 1969). Ses critères diagnostics sont encore très discutés. La question se pose donc de savoir s'il s'agit d'une forme particulière de dépression (celle d'épuisement par exemple). Le débat actuel de reconnaissance du *burn out* comme maladie professionnelle apparait surréaliste alors qu'il n'y a pas encore de reconnaissance de cette entité en tant que maladie. Les très vagues définitions données ici et là du *burn out* laissent à penser qu'il s'agit, au vu des symptômes mis en avant, d'une forme particulière de dépression. Mais alors que la dépression est une entité clinique bien définie dont les composantes symptomatiques sont bien établies (Olié, 2009), le *burn out* reste encore très flou quant à ses manifestations.

D'autre part, la clarification entre des états de détresse psychologique réelle (mais non pathologiques) et de véritables troubles mentaux (comme la dépression ou des pathologies anxieuses avérées) n'est pas suffisamment faite. D'où trop souvent une « psychiatrisation » excessive des phénomènes d'épuisement psychologique.

Depuis plus de trente ans, et en particulier la publication aux États-Unis du DSM III (American Psychiatric Association, 1980), des critères diagnostiques garantissent une approche fiable d'identification, de définition et de délimitation des troubles mentaux. Le diagnostic de ceux-ci repose ainsi sur la présence de critères d'inclusion et l'absence de critères d'exclusion. Cette rigueur « critériologique » apparaît complètement absente dans le repérage de la souffrance, de la détresse ou de la pathologie mentale induite par le travail. Les notions même de symptômes constitutifs d'une entité clinique précise, d'intensité ou de fréquence de leurs manifestations et de durée de ces manifestations ne sont pas abordées alors qu'elles constituent la base même de l'approche diagnostique en psychiatrie aujourd'hui.

Une approche épidémiologique souvent fantaisiste

Les quelques données épidémiologiques des manifestations psychologiques et des pathologies psychiatriques liées au milieu du travail apparaissent aussi fortement contestables. Régulièrement sont publiés (et relayés avec force par les médias) des chiffres et statistiques étonnants sur l'importance de la souffrance des salariés. Nous n'évoquerons même pas les innombrables enquêtes sur le stress des salariés dont les résultats sont extraordinairement divers, allant de 10 à 60 % des populations suivant les études. Des enquêtes récentes annoncent des taux très élevés de « pré-burn out » (un nouveau concept ?) pouvant atteindre 30 % des individus au travail. Ces chiffres apparaissent pour le moins fantaisistes et on ne sait pas très bien sur quelle base critériologique ils ont été recueillis. Les questionnaires utilisés n'ont la plupart du temps aucune validité psychométrique et leur fiabilité est rarement interrogée. Pourtant, les connaissances épidémiologiques sérieuses nous donnent des repères fiables largement ignorés. Ainsi en France en population générale, la prévalence de la dépression est bien établie à environ 3 000 000 de cas, tout comme le nombre de

suicides aux alentours de 11 000 par an. En revanche, la « vague » de suicide au travail, qui a été largement commentée, n'a jamais été analysée au regard de nos connaissances chiffrées sur l'épidémiologie du suicide en population générale qui touche chaque année 16 français adultes sur 100 000. Étonnamment, on pourrait même constater parfois que les « vagues » de suicide survenues dans certaines entreprises sont de même ampleur que dans une population générale comparable en terme d'âge et de sexe.

L'absence de l'expertise médicale

La place de la médecine et de la psychiatrie a été le plus souvent réduite à peu de choses. Une approche des problèmes de santé mentale au travail doit s'appuyer fortement (sinon exclusivement) sur les connaissances issues de la psychiatrie. Nous l'avons souligné précédemment dans les domaines de la nosographie, de la critériologie, du diagnostic, de l'épidémiologie.

Mais cette discipline est plutôt absente dans les grands débats sociétaux autour de la souffrance mentale au travail. L'une des explications est le rôle donné exclusivement au Ministère du travail dans ce domaine (et plus précisément à la Direction générale du travail) et la non implication du Ministère de la Santé (à la différence d'autres pays où ce ministère joue un rôle majeur). Nos grands organismes comme l'Inserm ne sont pas sollicités pour apporter leurs connaissances. Les partenaires sociaux (représentants du patronat et des salariés) se sont emparés à juste titre de ces questions mais ils ne disposent pas de connaissances médicales pour guider, seuls, une démarche de prévention et de santé mentale au travail.

LA PLACE DE LA MÉDECINE DANS LA SANTÉ AU TRAVAIL

Il ne s'agit pas de méconnaître l'intérêt de la multiplicité des expertises pour aborder la question de la santé mentale au travail et la prévention du stress, des suicides et des risques psychosociaux, et pour lutter contre le *burn out*. Le rôle du dialogue social et de l'expression des salariés, tout comme la place de disciplines variées (l'organisation du travail, le management) sont incontournables. Il n'en est pas moins vrai que la médecine doit clairement affirmer et faire connaître sa position dans un domaine qui est aussi le sien, celui des pathologies mentales, même si celles-ci se développent au sein du milieu du travail.

Or il faut noter que cette « voix » de la médecine a été très peu entendue alors que de vraies problématiques de santé publique ont émergé au travail sous la forme de la souffrance psychologique et de troubles mentaux. Il apparaît souhaitable que la médecine, et principalement sa spécialité psychiatrique, « s'empare » elle aussi de ce sujet en l'analysant mieux et en y apportant ses connaissances et son éclairage incontournable et complémentaire aux autres disciplines. Cette voix doit s'exprimer clairement pour servir de repère à tous ceux, nombreux, qui souhaitent que les

démarches de prévention et de lutte contre les risques psychosociaux, reposent sur des bases valides et ne soient pas entachées de considérations partisanes. Les confrontations parfois brutales, tout comme les points de vue très divergents entre les partenaires sociaux sur les thématiques de la souffrance au travail, se nourrissent trop d'a priori bien éloignées des connaissances valides fournies par la science médicale.

Si le rôle de la négociation sociale et l'implication des partenaires sociaux et des pouvoirs publics sont incontournables dans plusieurs domaines comme la reconnaissance en maladie professionnelle de certaines pathologies liées au travail, la définition même de ces maladies, la clarification des entités cliniques et leurs limites avec le non pathologique appartiennent avant tout à la médecine et à la psychiatrie. Dans ce domaine aussi la clarté des rôles de chacun mériterait d'être mieux affirmée.

RÉFÉRENCES

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Ed.) DSM III. APA, Washington, 1980.

[2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Ed.) DSM V. APA, Washington, 2013.

[3] Bensadon AC., Barbezieux Ph et Champs FO. Interactions entre santé et travail. Rapport pour l'Inspection des Affaires Sociales. La Documentation Française, Paris, 2013.

[4] Bureau International du Travail. Le travail dans le monde — Chapitre 5 : Le stress dans le monde du travail, BIT, Genève, 1993.

[5] Dejours Ch. Souffrance en France — La banalisation de l'injustice sociale. Editions du Seuil, Paris, 1998.

[6] EU-OSHA. European survey on new and emerging Risks: Overview and main results. Etude ESENER. Agence Européenne de sécurité et Santé au Travail. Bilbao, 2009.

[7] EU-OSHA. Well-being at work : Creating a positive work environment. Agence Européenne de sécurité et Santé au Travail. Bilbao, 2013.

[8] Hirogoyen MF. Le harcèlement moral. Éditions Syros, Paris, 1998.

[9] Légeron P. Le stress au travail, un enjeu de santé. Éditions Odile Jacob, Paris, 2015.

[10] Lôo P, Lôo H, Galinowski A. Le stress permanent. Masson, Paris, 2003.

[11] Nasse Ph, Légeron P. Rapport sur la détermination, la mesure et le suivi des risques psychosociaux au travail. La Documentation Française, Paris, 2008.

[12] Olié JP. Guérir la souffrance psychique. Editions Odile Jacob, Paris, 2009.

[13] Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, CIM-10. OMS, Genève, 2008.

[14] Sadoun R., Quemada N. « Classification française des troubles mentaux ». Bull 24 Nº 2, INSERM, Paris, 1969.

[15] Sahler B, Berthet B, Douillet Ph, Mary-Cheray I. Prévenir le stress et les risques psychosociaux au travail. Anact, Lyon, 2007.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1387-1397, séance du 28 octobre 2014

RAPPORT 14-07

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 28 octobre 2014, a adopté le texte de ce rapport avec 47 voix pour, 8 voix contre et 8 abstentions.

À propos du projet de loi relatif à la santé

Michel HUGUIER *

Ce projet de loi affiche des objectifs très généraux, comme rassembler tous les acteurs concernés dans une stratégie commune, renforcer la prévention et l'efficacité des politiques publiques, garantir la pérennité du système de santé. De tels objectifs ne peuvent qu'être approuvés par tous. L'Académie après une lecture attentive de l'ensemble du projet exprime cependant des réserves sur plusieurs des dispositions envisagées.

Une loi dont l'ambition est la « refondation » de la politique de santé a des conséquences directes sur son financement qui est assuré pour les trois quarts par les caisses d'Assurance maladie. Elle doit s'inscrire dans l'objectif affiché par le gouvernement, de 50 milliards d'économie de dépenses publiques d'ici 2017 [1].

Les remarques de l'Académie reposent sur l'expérience de ses membres et, pour nombre d'entre eux, sur les responsabilités administratives qu'ils ont exercées. Elles font appel à des données scientifiques et médicales aisément consultables. Notre objectif a été ici d'examiner le projet de loi article par article, sans laisser de côté les conséquences financières des mesures préconisées.

Article 2 sur la promotion de la santé en milieu scolaire

L'Académie a publié un rapport sur la prévention en santé chez les adolescents [1]. Elle regrette que le projet de loi n'ait pas pris des dispositions plus

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

1. Rappelons qu'en 2010, le déficit cumulé du régime général était de 80 milliards d'euros et que, depuis, les déficits annuels ont été de 9,6 milliards d'euros (2011), 5,9 milliards d'euros (2012) et de 6,8 milliards d'euros (2013).

concrètes sur la prévention et le développement d'une information dès la préadolescence (6-12 ans) concernant l'alcoolisme, l'obésité, les drogues, le tabagisme. Elle recommandait dans ce rapport des actions faisant appel aux groupes de jeunes eux-mêmes (éducation par les pairs). Elle insistait également sur la nécessité d'encourager la pratique du sport et, tout au moins, de maintenir une activité physique suffisante.

Article 4 sur la consommation d'alcool

L'Académie partage les inquiétudes liées au développement de la consommation d'alcool par les adolescents. L'alcool est aujourd'hui la première cause de mortalité chez les jeunes et devient une porte ouverte à l'usage d'autres drogues. De 2008 à 2011, la consommation régulière d'alcool chez les adolescents a progressé, aussi bien chez les garçons que chez les filles, en particulier sous forme d'intoxication alcoolique aiguë destinée à provoquer l'état d'ivresse [2]. Cette pratique est observée à un âge de plus en plus précoce. Outre de dramatiques accidents mortels, la neuro-imagerie a montré que l'alcoolisme chez les jeunes entraînait des modifications structurelles dans plusieurs zones cérébrales, source d'un déficit des fonctions cognitives.

La rédaction de l'article condamnant le fait de provoquer directement l'état d'ivresse chez un mineur ou de le pousser à consommer de façon habituelle de l'alcool laisse supposer que la provocation indirecte n'est pas répréhensible. Plus de détails devraient être donnés sur les critères qui permettront la mise en cause des responsables.

L'Académie regrette que le projet de loi prenne peu en compte la lutte contre la consommation de cannabis. Elle rappelle qu'elle entraîne une diminution notable du quotient intellectuel, et peut laisser des lésions cérébrales irréversibles lorsqu'elle débute à l'adolescence.

Le rapport coût-efficacité bénéfique de l'éducation et de la prévention a été prouvé si elle s'inscrit dans la durée [2]. La sensibilisation en milieu scolaire doit se situer préférentiellement en classes de 5^{e} et de 4^{e}. La prévention ne peut porter ses fruits que si elle est coordonnée avec des messages émis auprès des parents et relayés par les milieux éducatifs [2].

L'Académie aurait vivement souhaité que, selon ses recommandations, les mesures de lutte contre le tabagisme soient étendues à l'alcoolisme : interdiction des supports visibles par tous ; limitation des messages publicitaires à la seule description du produit [3].

Article 5 sur l'information nutritionnelle du consommateur

L'obésité devient un sujet majeur de santé publique [4]. En France, en 2009, 6,5 millions d'adultes (âgés de plus de 18 ans) étaient obèses, soit 15 % de la

population ; 4 % d'entre eux avaient une obésité massive [5]. En 2005-2006, chez les enfants de 5-6 ans, un surpoids était observé chez 11 % à 14 % d'entre eux, dont 3 % d'obèses [6]. L'obésité augmente le risque de diabète de type 2 (multiplié par 10), d'hypertension artérielle et d'infarctus du myocarde (multiplié par 5), de dyslipidémie (multiplié par 4), auxquels s'ajoutent les artériopathies des membres inférieurs, les apnées du sommeil, les gonarthroses etc. Pour l'assurance maladie, le surcoût de l'obésité a été estimé entre 2,1 milliards et 6,2 milliards d'euros, selon que l'on incluait ou non le montant des indemnités journalières [7]. Il représentait 7 % des dépenses de l'ONDAM en 2008 [8].

Devant ces données, les dispositions de l'article 5 du projet de loi paraissent bien modestes et risquent d'être peu efficaces.

L'éducation alimentaire doit être assurée dans le cadre plus général de l'apprentissage des mesures propres à maintenir un bon état de santé. En outre, des mesures règlementaires devraient freiner la consommation des nutriments qui favorisent l'obésité, notamment les boissons avec sucre ajouté. L'Académie préconise l'interdiction de toute publicité sur ces boissons et sur certains aliments vendus comme énergétiques [9]. Cette mesure avait été déjà proposée en 2004 par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa).

D'autres dispositions réglementaires, surtout destinées aux enfants, devraient prolonger ces dispositions. On peut citer à titre d'exemple la suppression de la collation du matin en maternelle [10] et l'amélioration de l'équilibre alimentaire dans les cantines scolaires [2]. En outre, il conviendrait : 1) de passer d'une seule visite médicale dans les écoles, à trois (grande section de maternelle, fin du primaire et fin du collège). Cela implique de mobiliser les médecins scolaires et d'augmenter leur nombre (un pour 5 000 élèves) [3] ; 2) de mobiliser également les professeurs d'éducation physique, les mieux placés pour repérer et aider les enfants qui ont une activité physique insuffisante.

Enfin, si les expériences des réseaux formels de prévention de prise en charge de l'obésité pédiatrique sont positives, il conviendrait que la loi permette d'assurer leur diffusion au-delà des cinq secteurs géographiques où elles existent. De même, il conviendrait de généraliser une éducation nutritionnelle scolaire, des enfants et de leurs familles, dispensée par des volontaires (médecins scolaires, directeurs, responsables de cantines) dont l'efficacité a été prouvée par l'expérience menée dans deux communes du Pas-de-Calais [4].

2. Il est à craindre que l'arrêté de septembre 2011, beaucoup trop précis, ne soit pour cette raison, guère plus suivi d'effet que la circulaire de 2001. L'attribution de subventions aux cantines scolaires sur des chartes alimentaires d'achat, notamment de crudités, de fruits frais ou de légumes cuits, financées par des taxes sur les sodas, serait judicieuse.
3. Les gains seraient supérieurs aux coûts.
4. Cette expérience, a limité dans les deux communes de Fleurbaix et Laventie (Pas de Calais) l'augmentation de l'obésité de 1 % chez les garçons et 4 % chez les filles par rapport à des taux d'augmentation de 95 % et 195 % dans les communes voisines similaires.

Il convient de ne pas oublier que l'obésité n'est pas le seul risque découlant d'une mauvaise nutrition à envisager. Il s'y ajoute les carences, en particulier celles en calcium et vitamine D, facteur d'ostéoporose chez le sujet âgé.

Articles 8 et 9 sur la réduction des risques des drogues et la création de centres d'accueil et d'accompagnement.

Les addictions aux substances psycho-actives créent un état de maladie qu'il convient de traiter et non d'entretenir. L'Académie, après plusieurs réunions et auditions d'experts et après analyse des expériences à l'étranger s'est clairement prononcée contre la création de centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques [11]. Ceci pour trois raisons principales :

1) Il existe déjà en France, des structures de prévention, d'accompagnement et de soins aux toxicomanes qui ont fait preuve de leur efficacité dans la réduction des risques comme l'indique l'exposé des motifs du projet de loi : par exemple, la proportion d'usagers de la drogue contaminés par le VIH est passé de 30 % dans les années 1990 à 1 % actuellement.
2) Les expériences étrangères ont aussi apporté la preuve d'effets délétères de tels « centres d'accueil » [12] [5]. En Allemagne, leur ouverture a été suivie d'une augmentation de 15 % du nombre de toxicomanes.
3) La méconnaissance de la nature des substances injectées ne permet guère de proposer des actions de substitutions, voire de sevrage. L'injection possible de nouvelles substances de toxicité redoutable, comme le cannabis synthétique posera des problèmes de responsabilité des pouvoirs publics et des professionnels en cas de complications médicales, voire d'actes délictueux commis sous l'emprise de la drogue.

Ces centres impliqueront des dépenses immobilières et d'équipement ainsi que les rémunérations des équipes pluridisciplinaires qui sont prévues [12]. Une estimation a montré que le coût de fonctionnement d'une salle d'accueil serait de 1,25 million d'euros par an et qu'il conviendrait d'en créer 200 pour couvrir de façon homogène le territoire, ce qui représenterait un coût annuel de 250 millions d'euros [13].

Article 12. Cet article institue la création d'un service public territorial de santé, outil central de l'organisation des soins à l'échelle des territoires. Ce service reposera sur un engagement collectif matérialisé par un contrat concernant en premier chef les acteurs des soins de premier recours, « notamment les médecins généralistes et spécialistes de ville ».

5. En Australie, l'association « *Drug free* » a montré que le risque d'overdose était 36 fois plus élevé chez les toxicomanes fréquentant les salles d'injection que chez les autres, la présence d'une équipe médicale incitant le toxicomane à recourir à de plus fortes doses.

Il est raisonnable de penser que de tels contrats entraîneront pour les médecins généralistes des contraintes supplémentaires et un surcroît de tâches administratives qui les accablent déjà. Pour cette raison, il faut craindre que cette mesure, logique dans son principe, contribue malheureusement à détourner les plus jeunes du choix de l'exercice de la médecine générale.

Article 18. Il organise le tiers payant généralisé pour 2017.

Au moins deux expériences ont prouvé que la diminution du reste à charge pour les patients augmentait la consommation médicale et son coût [14]. En 1960, un décret avait augmenté le taux de remboursement des consultations médicales. Dans les trois années qui avaient précédé le décret, elles avaient augmenté de 4 % ; dans les trois années qui ont suivi, de 37 %. Autre expérience : une mutuelle a comparé deux sous-groupes d'âge et sexe similaires, l'un remboursé à 70 %, l'autre à 100 %. Le nombre d'actes médicaux a été supérieur dans ce dernier de 17 % [16]. L'Académie nationale de médecine avait, au contraire, défendu l'idée d'un *ticket modérateur d'ordre public* qui ne serait pris en charge ni par les mutuelles, ni par les assurances et serait généralisé pour responsabiliser chaque prestataire et lui faire prendre conscience du coût des soins qui lui sont prodigués [15, 16]. Bien entendu, afin de ne pas entraver l'accès aux soins pour les plus démunis, ce qui ne serait pas tolérable dans une société comme la nôtre, le tiers payant devrait être modulé en fonction des ressources et maintenu en totalité chez les personnes vivant sous le seuil de pauvreté [17, 18].

Article 25. Le dossier médical partagé (DMP), établi par un professionnel ou un établissement de santé avec le consentement exprès du patient, est « recentré prioritairement sur les maladies chroniques ». Il précise le rôle particulier du médecin traitant et notamment sa capacité à accéder à l'intégralité du DMP de son patient.

Le DMP a pour objectif de favoriser la prévention, la coordination, la qualité et la continuité des soins, ce qui ne peut être qu'approuvé. Néanmoins, en plus des réserves déjà exprimées par des services centraux [18], l'Académie de médecine formule les observations suivantes :

1) S'il est admis, au nom légitime de la propriété individuelle de données concernant son propre état de santé, sa vie privée et son intimité, que des données puissent être inaccessibles à tout ou partie des professionnels de santé, cette absence d'exhaustivité du contenu du DMP ira à l'encontre de son objectif et pourrait même entraîner un risque pour le patient. À l'inverse, l'exhaustivité aboutira à un empilement fastidieux de résultats d'analyses biologiques, de comptes-rendus d'examens radiologiques, de consultations, d'hospitalisations et, bientôt, de données génomiques... Des synthèses risquent d'être lacunaires et, de ce fait, dangereuses, elles aussi.

2) Il convient de s'interroger pour savoir s'il est souhaitable que le patient ait accès sans réserve à son propre dossier, la connaissance de certaines données pouvant lui être très préjudiciable.
3) Enfin, le DMP pose des problèmes techniques informatiques pour concilier sa confidentialité et sa généralisation [6].

Rappelons que le dossier médical personnel, étudié depuis dix ans, a déjà coûté au moins 210 millions d'euros de 2004 à 2011 et un demi-milliard d'euros en incluant les dossiers hospitaliers informatisés [7] [19]. Le parcours de soins et le rôle du médecin traitant en limitent encore l'intérêt [14]. Plutôt que de poursuivre cette expérience, on peut s'interroger sur l'intérêt qu'il y aurait à en faire l'économie. En effet rien ne prouve, s'il se met en place un jour, que le DMP changera réellement les comportements médicaux et apportera beaucoup plus que le dossier que tout médecin a déjà obligation de tenir pour chaque patient qui vient le consulter.

L'article 27 vise à conduire les établissements de santé d'un même territoire à se coordonner en groupements hospitaliers de territoire, notamment pour unifier leurs systèmes d'information, de gestion, d'achats, etc.

En fait, ces missions étaient déjà celles des Communautés hospitalières de territoire et l'on ne peut guère en attendre de nouvelles économies notables, même dans la mutualisation des moyens.

L'article 28 institue l'obligation d'un développement professionnel continu.

Le financement public durable de ce principe, en diminution, reste sa pierre d'achoppement [20]. Il est, de fait, renvoyé à un décret en Conseil d'État.

Article 29. Cet article a pour but de sensibiliser les étudiants paramédicaux à la prise en charge des patients dans le secteur ambulatoire. Des stages devraient leur permettre d'effectuer des soins facturés dans des structures d'exercice coordonnées ou en cabinet libéral sous la supervision du maître de stage.

L'Académie approuve cet objectif. Cependant, comme pour ce qui concerne la formation pédiatrique des généralistes, on peut s'interroger sur les capacités

6. En avril 2007, la Commission nationale de l'informatique et des libertés, après un contrôle *in situ* auprès des principaux acteurs des expérimentations sur le DMP, avait conclu que la protection de la confidentialité était insuffisante à l'ouverture du dossier, lors de son fonctionnement (identification, authentification) au niveau des accès pour les établissements de soins, pour le cryptage des bases de données.
7. Estimation de la Cour des comptes.

d'accueil offertes aux stagiaires et sur la responsabilité du maître de stage en cas d'accident ou d'incident.

Article 30. Cet article définit la notion de pratique avancée d'une profession de santé paramédicale et crée le métier d'infirmier clinicien ainsi que le recommande le plan cancer. Il est précisé que ces infirmiers seront susceptibles de formuler un diagnostic, de réaliser une analyse clinique, d'établir une prescription et d'accomplir une activité de prévention ou d'orientation. La nature des missions en pratique avancée doit être déterminée par décret en Conseil d'État après avis de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie de médecine émet trois réserves sur cet article :

1) Tout d'abord un problème de compétence. Il est en effet paradoxal de vouloir faire intervenir ces infirmiers cliniciens chez des malades « requérant des soins complexes », notamment dans le dépistage des multiples complications possibles au cours d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie ou encore de complications potentielles dans une multitude de maladies chroniques, même si les infirmiers cliniciens exercent au sein d'une équipe de soins.
2) En cas d'incident ou d'accident, les recours risquent de se multiplier.
3) La création d'une nouvelle catégorie professionnelle « d'infirmiers cliniciens » suscitera certainement une augmentation des dépenses pour l'assurance maladie dont il est d'autant moins possible d'estimer le montant que le service rendu n'est pas très clair. De plus, cette création déclenchera certainement des demandes similaires par d'autres catégories de paramédicaux.

Article 34 visant à endiguer les dérives de l'intérim médical.

L'expérience montre que les services hospitaliers pour lesquels les établissements n'arrivent pas à recruter de praticiens titulaires ont, en général une activité très réduite ou qui n'est pas satisfaisante quelle qu'en soit la raison. Ces établissements recrutent alors des médecins venant de pays de l'Union européenne ou hors Union, ce qui pose le double problème de leur compétence et du coût de ces recrutements. L'Académie nationale de médecine approuve les objectifs de transparence et de rigueur dans ces recrutements de praticiens temporaires [21].

Néanmoins si le projet de loi donne des indications concernant les rémunérations, il n'y a pas de dispositions claires pour s'assurer des compétences de ces médecins intérimaires et partant la sécurité des patients.

Aussi l'Académie recommande-t-elle : 1) des inspections diligentées par les Agences régionales de santé afin de comprendre les raisons qui motivent ces

recrutements et de conduire à une restructuration de l'offre de soins hospitaliers territoriaux, 2) de s'assurer des aptitudes professionnelles des praticiens temporaires afin d'assurer la sécurité des soins, 3) Ces recrutements doivent rester l'exception car ils aboutissent tôt ou tard à des titularisations qui transgressent le *numerus clausus* entraînant une injustice pour les étudiants « reçus collés » à la fin de la première année d'études médicales.

L'article 38 évoque brièvement le rôle des Agences Régionales de Santé dans la recherche en santé.

L'Académie insiste sur le caractère impératif de la recherche en santé publique et l'importance d'associer les établissements de soins aux universités et aux instituts de recherche dans la mise en place de projets portant sur l'épidémiologie et la santé publique. Les recherches en économie de la santé doivent être également développées.

L'article 41 prévoit des contrats types nationaux visant à favoriser l'installation des professionnels de santé ou de centres de santé dans certaines zones.

Il est stipulé que le financement en sera assuré par l'assurance maladie et pris en compte dans l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM). Ce type de contrat existait pour les praticiens territoriaux de médecine générale. La Cour des comptes, en 2012, avait estimé que le résultat était modeste pour un coût de 24 millions d'euros [22].

L'article 42 crée un Institut national dédié à l'ensemble des missions de santé publique en remplacement (ou par fusion) de trois organismes existants : l'Institut de veille sanitaire (InVES), l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS)

Ces trois établissements totalisent actuellement environ 660 équivalents temps plein et un budget de l'ordre de 820 millions d'euros. Ces fusions vont dans le sens du rapport de 2012 de l'Inspection générale des finances [23]. Elles sont susceptibles de permettre un gain d'efficacité, mais les économies ne pourront porter que sur des réductions de personnel et de budget, ce qui sera difficile.

L'article 47 porte sur un système national de données médico-administratives.

Ce système a pour objectif de permettre de croiser des fichiers pour fournir des données épidémiologiques tout en respectant le principe de confidentialité. L'Académie en approuve pleinement le principe et l'a recommandé à plusieurs

reprises, notamment dans un rapport destiné à l'Office Parlementaires d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques [24, 25]. L'utilité en est incontestable. Cette mesure aura un coût pour la Caisse nationale d'assurance maladie qui en assurera la gestion.

L'**article 48 crée une instance nationale consultative des personnels médicaux et pharmaceutiques des établissements de santé**.

Les élections spécifiques qui sont prévues, les réunions multiples auront, elles aussi, un coût ne fut-ce que celui du temps que ces personnels ne consacreront pas aux soins.

L'article 49 fixe des tailles minimale et maximale de l'ensemble des services qui autorisent la création de pôles dans les établissements hospitaliers.

Cela va dans le sens de la proposition de la Commission « Assurance maladie » de l'Académie qui suggérait de « recentrer l'activité des médecins sur les soins en les soulageant des tâches et des réunions administratives qui les accablent. Les pôles, qui distraient plusieurs milliers de praticiens hospitaliers chefs de pôle des activités de soins, ne doivent être maintenus que là où leurs avantages médico-économiques peuvent être objectivement établis » [26]. Il aurait été souhaitable d'aller plus loin dans ce sens.

En conclusion

Il est raisonnable d'estimer que le projet de loi sur la santé, s'il était adopté en l'état, générera à court terme plus de dépenses que de bénéfices. À cet égard, il va dans un sens contraire à l'objectif gouvernemental de 50 milliards d'euros d'économies des dépenses publiques d'ici 2017. Il est possible, mais non prouvé, qu'à plus long terme des améliorations de l'état de santé de la population compensent ce coût initial.

L'Académie de médecine rappelle les propositions formulées par sa commission Assurance maladie [17]. Ces propositions découlent de l'état des lieux, présenté à l'Académie en juin 2010 [26]. Leur objectif est d'améliorer l'efficience de l'assurance maladie en France tout en maintenant ses grands principes de solidarité, d'humanisme, de liberté et de responsabilité [14].

Pour la prise en charge des **affections de longue durée** (près de 9 millions de personnes et 60 % des dépenses de remboursement), 1) des définitions encore plus précises doivent être formulées ; 2) les durées de prise en charge doivent être mieux adaptées aux données actuelles de la médecine ; 3) il convient que les protocoles médicaux de surveillance et de traitement soient beaucoup plus précis.

Dans les **établissements hospitaliers** (45 % des dépenses du régime général) il faut : 1) diminuer les effectifs de personnel administratif et redéployer dans les services de soins le personnel soignant, affecté actuellement à des postes administratifs ; 2) recentrer l'activité des médecins sur les soins en les soulageant des tâches administratives qui les accablent ; 3) contrôler le bien-fondé des prescriptions médicales et la pertinence des actes.

Le **service médical des caisses** d'assurance maladie mériterait d'être réorganisé dans un service unique pour tous les régimes, indépendant des services administratifs. Son statut (recrutement, formation, promotions) doit être modifié. Le recrutement d'hospitalo-universitaires consultants et de praticiens hospitaliers retraités volontaires permettrait de mieux assumer une fonction de conseil et de contrôle en matière d'hospitalisation. Enfin, une augmentation des effectifs du service médical est indispensable.

En matière de **médicaments,** les mesures doivent prendre en compte, à côté de l'aspect purement médical, ceux de la recherche, de l'économie et de l'industrie : 1) Les médicaments dont l'utilité n'est plus justifiée ne doivent pas être remboursés ; 2) en revanche, le dé-remboursement total des médicaments à faible service médical rendu, risque d'aboutir à une substitution par de nouveaux médicaments plus coûteux ; 3) les conséquences médicales des décisions concernant le prix de remboursement des médicaments devraient être mieux prises en compte ; 4) par-dessus tout, il est indispensable, de parvenir à un bon usage des médicaments : pour les médecins par la formation initiale en pharmacologie et en thérapeutique, puis par la formation continue, pour le public par une éducation à la santé correcte et objective.

D'autres propositions générales sont : 1) d'inciter à des comportements responsables par le retour à un **ticket modérateur d'ordre public** qui devrait être modulé. 2) de mettre en place un **contrôle des moyens humains et matériels** affectés à l'offre de soins beaucoup plus rigoureux ; 3) en **santé publique**, de renforcer la prévention de l'obésité en luttant contre la sédentarité et une alimentation inappropriée, de renforcer également la lutte contre le tabagisme, l'alcoolisme et plus généralement toutes les drogues, ce qui va dans le sens du projet de loi actuel. Il faut, cependant, le faire de façon beaucoup plus vigoureuse et en privilégiant concrètement l'éducation en milieu scolaire.

RÉFÉRENCES

[1] Dreux C. La prévention en santé chez les adolescents. Bull Acad Natle Med. 2014;198(6).

[2] Nordmann R. Évolution des conduites d'alcoolisation des jeunes : motifs d'inquiétude et propositions d'action. Bull Acad Natle Med. 2007;191:1175-84.

[3] Dubois G, Nordmann R. Publicité pour l'alcool : pour un retour à la loi Evin. Bull Acad Natle Med. 2012;196:743-5.

[4] Boyer V. Faire de l'obésité une grande cause nationale. Rapport parlementaire. Septembre 2008. 244 pages.

[5] Charles AM, Basdevant A. Prévalence de l'obésité de l'adulte en France. Enquête Obépi-Roche. 2009.

[6] InVS, CNAM. Enquête nationale nutrition santé. Premiers résultats chez l'enfant en France métropolitaine. Décembre 2007. 74 pages.

[7] Emery C, Dinet J, Lafuma A, Sernet C, Khoshood B, Fagnani. Evaluation du coût lié à l'obésité en France. Presse Med. 2007;36:822-40.

[8] Basdevant A, Ciangura C. L'obésité, une maladie en soi. Bull Acad Natle Med. 2010; 194:13-20.

[9] Jaffiol C, Bourlioux P, Laplace JP. Réflexions et propositions relatives aux allégations de santé et aux compléments alimentaires. Communiqué. Acad Natle Med. 2011;195:189-202.

[10] De Danne A. Prévention et prise en charge de l'obésité. Rapport au Président de la République. Décembre 2009. 35 pages.

[11] Allilaire JF, Costentin J, Goullé JP, Hamon M, Laqueille X, Lejoyeux M et *al.* Salles de consommation contrôlée de drogues (salles d'injection). Bull Acad Natle Med. 2013 ; 197:503-5.

[12] Costentin J. La situation actuelle du cannabis en France. Bull Acad Natle Med. 2014, sous presse.

[13] Costentin J. Et l'on reparle des salles de shoot. La lettre du CNPERT. 2014;septembre: 1-3.

[14] Vésale A. Sauver l'Assurance maladie. L'harmattan 2013.

[15] Huguier M. Les dépenses de santé. Bull Acad Natle Med. 2012;196:1443-9.

[16] Milhaud G. L'assurance maladie est-elle réformable ? In Israël L. Santé médecine, société. Académie des Sciences morales et politiques. Presses universitaires de France 2010.

[17] Milhaud G, Huguier M, Rossigol C, Tillement JP, Ambroise-Thomas P, Lagrave M, Denoix de Saint Marc R. Propositions pour une réforme de l'Assurance maladie. Bull Acad Natle Med. 2011;195:1121-32.

[18] Observatoire des inégalités. Les seuils de pauvreté en France. [En ligne] Disponible sur : www.inegalites.fr.

[19] Inspection générale des Finances, Inspection générale des Affaires sociales, Conseil général des technologies de l'information. Rapport sur le dossier médical personnalisé 2007.

[20] Le quotidien du médecin. Financement du DPC. 20 octobre 2014.

[21] Loisance D, Ambroise-Thomas P. Les médecins étrangers hors Union Européenne exerçant dans les hôpitaux publics français. Bull Acad Natle Med. 2006;190:1087-8.

[22] Rapport de la Cour des comptes. Juin 2014.

[23] Wahl T. Inspection générale des finances. L'État et ses Agences. Rapport nº 2011-H-044.01, mars 2012.

[24] Flahault A, Spira A. Situation et perspectives de développement de l'épidémiologie. Rapport du 4 novembre 2011 [En ligne]. Disponible sur http://www.academie-medecine.fr/publication100100238/

[25] Ardaillou R, Henrion R. Sur l'utilisation en épidémiologie des données recueillies en population générale. Bull Acad Natle Med. 2006;90:519-521.

[26] Huguier M, Lagrave M, Marcelli A, Rossignol C, Tillement JP. Assurance maladie. Un état des lieux. Bull Acad Natle Med 2010;194:1095-103.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1399-1404

PRÉSENTATIONS D'OUVRAGE

Séance du 14 octobre 2014

***Les Internes racontent... La salle de garde*. Sous la direction de Jean-Pierre Brunet. Les Éditions de l'AIHP, Nouvelle Imprimerie Laballery, 2013.**

Résumer ce livre est une tâche difficile si on retient que les auteurs sont nombreux : trente huit, tous anciens Internes des Hôpitaux de Paris, et parmi eux deux membres de l'Académie Française, et cinq membres de notre Académie. Leur mission définie par Jean Pierre Brunet, le coordinateur de l'ouvrage : évoquer en quelques pages leurs souvenirs d'Interne, la place que la salle de garde, lieu de rencontres, d'amitié, d'indépendance, de réconfort et d'oubli dans un contexte de formation et de responsabilités souvent pénibles, réclamant un sas de décompression, de festivités légendaires, mais aussi de culture, a tenu à un moment de leur vie.

Et pour donner une vision historique, les témoignages sont ceux d'anciens Internes nommés des années 1937 à 2006. Autant dire que le panorama est varié et les souvenirs souvent contrastés.

Sans doute les salles de gardes sont évoquées dans de nombreux livres, comme en témoigne la bibliographie de l'ouvrage. Mais l'originalité tient à la variété des souvenirs et au passage du temps depuis le jour où (c'était le 3 octobre 1952) Henri Mondor prononçait un discours historique à l'occasion de la commémoration du cent cinquantenaire de l'Internat de Hôpitaux de Paris et notre époque, celle de l'Internat National Classant. Cette évolution est parfaitement analysée dans l'introduction par Jean-Pierre Brunet, chirurgien et la post-face de François Daniel, dermatologue.

Chacun au gré de ses amitiés, de sa curiosité, lira le témoignage et les souvenirs des uns et des autres.

Certes les Internes en Pharmacie disposaient aussi de salles de garde dans quelques établissements. Il arrivait qu'elles soient fusionnées avec celles des Internes en médecine et en chirurgie. Des salles de garde aux particularités voisines ont existées en Province. La tradition en persiste à Strasbourg par exemple, mais dans plusieurs Facultés ce n'était que lieu de logement pour les équipes de garde. Ailleurs elles ont disparues à la faveur des restructurations hospitalières, comme à Lyon autour des années 1970.

Sans doute faut-il voir la cause de cette originalité parisienne dans « le projet de règlement pour le service de la santé » du 4 ventôse an X (23 février 1802) qui créait l'Internat et s'appliqua en premier aux Hôpitaux de Paris. Ce fut le motif de la construction de locaux séparés réservés aux Internes pour s'y loger, s'y nourrir, et très vite y établir leurs règles et leurs coutumes : personnel de cuisine particulier, Interne (homme ou femme dès que le baccalauréat leur fut ouvert en 1861) dit économe ou économinette chargé(e) de gérer le fonctionnement de ces lieux réservés, où l'entrée ne se faisait que sur invitation, décoration murale grivoise, érotique, rarement pornographique, parfois le fait d'artistes renommés, rituel strict du repas de midi, tradition de l'amélioré du vendredi, tonus festif d'entrée et de sortie, invitation des patrons à un dîner annuel qui en étaient pour un rendu, enfin pour en finir avec ces rites, le bal annuel de l'Internat salle Wagram dont l'image a été si souvent répercutée.

Certes comme le soulignent les témoins les plus jeunes, des salles de gardes ont disparues, le culte n'a peut-être plus la même vigueur, mais 19 salles de garde se maintiennent à l'APHP et les traditions persistent. La question se pose cependant de savoir si ce patrimoine culturel n'est pas aujourd'hui menacé. Ce livre de souvenirs, même s'il concerne les Parisiens, les médecins chirurgiens et spécialistes est à la fois pittoresque et le moment d'une histoire de ceux qu'Henri Mondor appelait les élèves-internes.

Yves Chapuis

Séance du 28 octobre 2014

Caroline de Costa & Francesca Miller — Sarah Bernhardt et le Docteur Pozzi — Préface de Jacques Battin

Le livre Sarah Bernhardt et le Docteur Pozzi est né de la rencontre improbable entre deux auteurs féminins aux antipodes :

— Caroline de Costa, gynécologue obstétricienne et Professeur à la faculté James Cook en Australie ; elle est à l'origine de nombreux travaux sur l'Histoire de la gynécologie.

— Francesca Miller est journaliste et critique de films. Elle vit aux États-Unis, exerce à Los Angeles ; elle s'est passionnée pour la Belle Époque.

Tout aussi improbable et surprenante est la rencontre des deux personnages que tout distingue

— Sarah Bernhardt née en 1842 d'une famille modeste, d'une mère autant courtisane que modiste et d'un père incertain, marchand hollandais.

— Samuel Pozzi, né deux ans plus tard en 1844, est au contraire issu d'une famille bourgeoise du Périgord et dont le père, pasteur protestant austère, lui inculque très tôt les vertus du travail, de la rigueur et de la bonne conduite. Il a cinq ans

quand sa mère décède et dix ans quand son père se remarie à une anglaise qui fera du jeune Pozzi un parfait bilingue, un atout majeur pour toute sa carrière internationale.

C'est sans doute le caractère exceptionnel des deux héros qui fascina les auteurs pour un récit captivant.

— Sarah Bernhardt à qui l'on attribue les qualificatifs les plus élogieux :
  - La Divine, la Voix d'or de Victor Hugo
  - Le Trésor national de Clémenceau
  - Le Monstre sacré, terme qu'inventa Jean Cocteau à son intention.

— Samuel Pozzi, brillant dans toutes ses entreprises, ce qui le mena de Bergerac à Paris pour accéder aux plus prestigieuses fonctions médicales et universitaires.

Ce livre n'est pas un roman, même si les auteurs ne renoncent pas aux détails de situation ni aux accents romanesques pour évoquer la vie intime passionnée et parfois contrastée des deux personnages.

Ce n'est pas non plus une biographie au sens propre du terme, puisque les auteurs ont délibérément choisi de se focaliser sur certains épisodes d'une vie étonnamment riche, sans pour autant verser dans la chronique des faits divers.

C'est plutôt le portrait croisé de deux célébrités d'exception, évoluant sur toile de fond d'une époque exaltante, bouillonnante et parfois débridée telle que l'était la Belle Epoque, malheureusement ternie par deux tragédies, l'invasion de Paris par les prussiens en 1870 et la Grande Guerre 14-18.

Ce livre, comme le souligne très justement Jacques Battin qui en a signé la préface, magistrale et en des termes particulièrement élogieux, se déroule comme une éphéméride, rythmé au gré des archives précieusement conservées par les descendants de Pozzi. C'est son arrière petit-fils, Nicolas Bourdet, à qui le livre est dédié, qui a confié aux auteurs toute la correspondance de Sarah Bernhardt à Pozzi, correspondance préservée par Catherine Pozzi, sa fille, autant célèbre par ses talents de romancière et de poétesse que par ses relations tumultueuses avec Paul Valéry.

Sarah Bernhardt et Samuel Pozzi se rencontrent en 1869. Elle est déjà célèbre au théâtre de l'Odéon où elle triomphe dans la pièce de François Coppee « Le Passant ». Lui poursuit ses études de médecine rue des Saint Pères. Il est interne depuis un an.

Dès leur rencontre favorisée par un ami commun, ce sera le coup de foudre, le départ d'une passion fulgurante et fusionnelle dont Sarah se fera l'écho dans des « billets » — télégrammes, précurseurs des... sms — qu'elle fera parvenir parfois plusieurs fois par jour par un préposé des Postes. Leur liaison amoureuse durera près de dix ans, pour laisser place à une empathie voisine de la fascination : jusqu'à la fin de sa vie, elle ne cessera d'encenser son « Docteur Dieu ».

Ils furent donc amants, amis, complices, mondains ou patriotes mais jamais mariés, l'époque n'autorisant que des unions de « bonne famille » ; leur personnalités

ambitieuses ne permettaient pas à Sarah de devenir Madame Pozzi et à Samuel, Monsieur Bernhardt.

Leur patriotisme se manifeste au grand jour avec la guerre de 1870, véritable drame parisien qui fit de nombreux morts et blessés. Sarah Bernhardt transforme le théâtre de l'Odéon en hôpital militaire et devient une soignante généreuse, dévouée jour et nuit. Elle y soigne de nombreux anonymes mais aussi les personnalités comme le futur Maréchal Foch. Après avoir servi au front, engagé volontaire, où il sera confronté à la traumatologie de guerre, Samuel Pozzi revient à Paris pour soigner les blessés dans les hôpitaux, les hôtels réquisitionnés et aider Sarah Bernhardt dans sa mission à l'Odéon.

Une fois la guerre terminée, chacun repart dans la vie pour dérouler une carrière prodigieuse.

— Sarah Bernhardt interprète tous les grands rôles du répertoire classique — Racine, Molière, Victor Hugo. Elle triomphe dans Hernani à la Comédie Française dont elle était sociétaire et qu'elle quittera à la suite d'une dispute. Elle joue aussi Oscar Wilde, Shakespeare, Edmond Rostand, Alfred de Vigny. Son théâtre fétiche reste l'Odéon. Elle dirigea ensuite le Théâtre des Nations qui deviendra plus tard le Théâtre Sarah Bernhardt. Partout où elle joue, elle triomphe en France comme à l'étranger en Angleterre, aux USA, au Canada et finalement dans les cinq continents.

— Quant à Pozzi, il marche vers les sommets, agrégé en 1875, chirurgien des hôpitaux en 1877, il s'oriente définitivement vers la Chirurgie Gynécologique dont il a été l'illustre pionnier. Il prend la direction de l'hôpital Broca, succédant à son maître Broca dont il était l'élève favori et qui lui confia la redoutable mission de traduite Darwin.

Son intérêt pour la chirurgie gynécologique la conduira vers deux consécrations :

— La publication en 1890 du *Traité de gynécologie clinique et opératoire* écrit au cours de deux années sabbatiques passées à Montpellier. Il y développe les données précises de l'examen gynécologique, les principes de la chirurgie conservatrice de l'utérus et de l'ovaire, et décrit — de nouveaux instruments dont la célèbre pince de Pozzi toujours utilisée, aussi.

— La nomination à la tête de la première Chaire de clinique gynécologique crée à son intention en 1911 à la Faculté de Médecine de Paris.

Il aura même l'occasion de mettre son talent de chirurgien gynécologue au service de Sarah Bernhardt quand elle se confiera à lui pour l'ablation d'un volumineux kyste de l'ovaire. Le compte-rendu opératoire laisse à penser qu'il s'agit d'une forme délicate de kyste inclus dans le ligament large dont on connait le risque urétéral : opération réussie, convalescence rapide et impeccable sans problème.

Les deux héros n'échappent pas aux mondanités. Ils se retrouvent dans le climat mondain et florissant de cette Belle Époque et que leur impose leur notoriété. Pozzi

fréquente le salon de Geneviève Halévy future Madame Bizet. Les réceptions sont également nombreuses chez les Pozzi, rue d'Iéna puis place Vendôme où se croisent les peintres Monet, Bonnard, les écrivains Anatole France, Leconte de l'Isle, José Maria de Hérédia. Proust, dont le frère avait été étudiant en médecine avec Pozzi, fait partie des amitiés et il se dit que l'auteur de *À la recherche du temps perdu* se serait inspiré de Pozzi pour créer le personnage du Docteur Cottard. Zola est également ami de Pozzi et comme l'écrivain il défendra, soutiendra, et même soignera Dreyfus. Le plus célèbre des hommes politiques à fréquenter Pozzi est Clémenceau, 1er Ministre de la Grande Guerre mais aussi médecin qui poursuivit ses études avec celui qui devint professeur.

Homme et femme célèbres, ils étaient recherchés et mis en valeur par les photographes dont le célébrissime Nadar (le Harcourt du début du siècle). Les affiches sont signées Mucha. Les peintres se sont plutôt intéressés à Pozzi. Un tableau de Jean Gabriel Domergue est visible au deuxième étage de notre Académie. Mais c'est John-Singer Sargent qui immortalisera Pozzi dans une superbe toile — Pozzi chez lui — en robe de chambre écarlate qui se trouve au Hammer Museum de Los Angeles.

Avec de tels personnages, les narrations sont imparfaites ou incomplètes mais on n'oubliera pas :

— que Sarah Bernhardt fut une des comédiennes les plus prestigieuses du XIXe siècle avec Rachel ;
— que Pozzi, bilingue, diffusera ses connaissances au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Canada. En retour il fit la connaissance de Lister à Édimburg, célèbre pour ses travaux déterminants sur l'asepsie, de Alexis Carrel, prix Nobel en 1912 pour ses travaux sur les greffes d'organes et les sutures vasculaires. Il s'inspira de tous ces acquis dans son exercice.

On ne peut oublier non plus que numismate averti et grand collectionneur de tanagras, il deviendra en 1898, sénateur de Dordogne, élu pour 5 ans, là où son Maître Broca le fût à vie, et surtout qu'il fut admis membre de l'Académie nationale de médecine le 25 janvier 1896 en remplacement du Baron Larrey.

Leur fin de vie fut malheureusement marquée par des événements tragiques.

— Sarah Bernhardt souffrait de longue date d'une ostéo-arthrite tuberculeuse du genou qui obligea Pozzi réticent à faire lui-même l'intervention, à l'adresser à son élève Maurice Denucée, professeur renommé d'orthopédie à Bordeaux pour l'amputation. Elle passera sa convalescence à Andernos où Pozzi se rendit souvent et où le tout Paris défila.

Elle reprendra la scène en jouant assise refusant obstinément la jambe en bois ou en celluloïd.

Elle mourut à Paris et fut enterrée au Père Lachaise le 26 mars 1923. Sur sa tombe est simplement inscrit — Sarah Bernhardt, quand même — sa devise.

La fin de Pozzi fut dramatique. Consulté en 1815 par Maurice Machut, commis de sous-division des Contributions Indirectes à Boulogne-sur-Mer, pour un varicocèle

— soi-disant gênant — mais surtout accompagné d'une libido défaillante. Pozzi, réticent, finit devant son insistance par l'opérer. Trois ans plus tard, le 13 juin 1918, Machut guéri de son varicocèle, mais contrarié de ne pas avoir retrouvé sa virilité vint manifester son mécontentement en tirant sur son chirurgien deux balles de revolver dont une l'atteindra au ventre, avant de retourner l'arme sur sa tempe et de se tuer.

Malgré l'intervention chirurgicale prodiguée à l'hôtel Hastoria — où Pozzi soignait les blessés de guerre — par son brillant élève Thierry de Martel, il mourut le jour même d'une hémorragie foudroyante.

L'émoi fut immense à Paris et dans toute la France jusqu'à son inhumation au cimetière de Bergerac, dans son habit militaire, respectant la simplicité qu'il avait souhaité dans ses dernières volontés :

« Amis, ne venez pas au cimetière
Je veux m'en aller, furtif et solitaire ».

L'hôpital de la ville porte toujours son nom.

Pour ne pas terminer sur une note triste ce brillantissime parcours et apprécier le sens de la répartie de nos deux célébrités, on peut évoquer deux anecdotes qui leur sont attribuées.

— de Pozzi, à son épouse Emma, avec qui il semble ne pas avoir connu une vie conjugale épanouie et qui lui reprochait ses infidélités, il lui opposait : « Je ne vous trompe pas, très chère, je vous complète » !

— de Sarah Bernhardt, à l'une de ses jeunes collègues comédiennes qui se vantait de multiplier les représentations sans avoir le tract, lui rétorqua « Ne vous inquiétez pas le tract vient avec le talent » !

Cette analyse — trop succincte et incomplète — ne peut en aucun cas remplacer la lecture passionnante du livre de Caroline de Costa et Francesca Miller. *Sarah Bernhardt et le Docteur Pozzi,* version française de l'édition américaine publiée sous le titre emblématique : *The Diva and Doctor God.*

Gilles Crépin

VIE DE L'ACADÉMIE

COMPTE RENDU DE RENCONTRE

Réunion de l'Union Médicale Balkanique (UMB) du 8 au 11 octobre 2014 à Bucarest

Michel HUGUIER *

Cette réunion était couplée avec celle du centre des urgences de l'hôpital militaire central « Dr Carol Davila » de Bucarest, ce qui explique qu'elle se soit tenue dans les locaux du cercle militaire et que la **cérémonie d'ouverture** ait été présidée par le **ministre de la défense** et le **ministre de la santé**.

Il y avait une très large **participation** roumaine, mais aussi une bonne présence de médecins Bulgares, Grecs, Serbes, de la République de Moldava et, pour la première fois, des représentants de la République de Macédoine nouvellement admise dans l'Union. Les Turcs n'étaient représentés que par le président Chypriote de l'Union.

J'ai personnellement fait une conférence sur « les essais randomisés » [pour montrer leur nécessité et leurs difficultés].

La **prochaine réunion aura lieu à Paris**. Son principe avait été accepté par le Conseil d'administration de l'Académie (ANM) le 3 juin 2015. L'engagement d'une subvention vient de nous être signifié. La date envisagée des lundi et mardi 28 et 29 septembre tombant au moment de la rentrée universitaire dans plusieurs pays de l'Union, les Présidents et Secrétaires des pays membres de l'Union ont souhaité qu'elle ait plutôt lieu les **lundi 21 et mardi 22 septembre 2015**, date qui a donc été retenue.

Le schéma général, élaboré en 2009, sera repris associant huit exposés de 10 à 30 min (par des membres de l'Académie), quatre exposés et une mini table ronde (organisés par l'UMB), et de nombreuses communications libres (sélectionnées et réalisées par des membres de l'UMB).

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1407-1409, séance du 9 octobre 2014

Séance inter-académique de l'Académie vétérinaire de France et de l'Académie nationale de médecine du jeudi 9 octobre 2014 : « Faune sauvage et santé publique »

PRÉSENTATION

Faune sauvage et santé publique

Mots-clés : Zoonoses. Maladies transmissibles émergentes. Maladies de l'animal

Wildlife and public health

Key-words : Zoonoses. Communicable Diseases, Emerging. Animal Diseases

Marc P. GIRARD *

On ne saurait trop insister sur l'importance de la faune sauvage dans les problèmes de santé publique : la majorité des pathogènes qui nous affectent est d'origine animale et près des trois quarts des maladies émergentes ou ré-émergentes sont des infections zoonotiques ayant pour origine des animaux sauvages. La déforestation des zones tropicales du globe, le réchauffement climatique et la surpopulation des animaux sauvages (sangliers, cervidés...) dans nos pays jouent un rôle majeur dans l'expansion des maladies zoonotiques. Le sujet est d'une criante actualité, au vu de l'épidémie d'EBOLA en cours en Afrique occidentale. Rappelons que le virus EBOLA a pour réservoir la chauve-souris et souvent pour hôte intermédiaire le singe. L'ensemble de ces sujets est tout à fait propice à une collaboration entre médecins et vétérinaires.

La séance sera introduite par l'exposé de Jeanne Brugère-Picoux, professeur à l'École vétérinaire d'Alfort et membre de l'Académie vétérinaire et de l'Académie de médecine, qui nous rappellera combien la faune sauvage peut représenter de risques pour la santé publique, vu le nombre impressionnant d'espèces sauvages qui jouent le rôle de réservoirs naturels de virus, bactéries, ou parasites pathogènes pour l'homme. Il peut s'agir aussi bien d'oiseaux migrateurs que de mammifères, au pre-

* Membre l'Académie nationale de médecine.

mier rang desquels on trouve les chauve-souris et les petits rongeurs, mais aussi les blaireaux, les sangliers et les cervidés, sans oublier les renards. Il ne faut pas oublier non plus le rôle souvent primordial des insectes piqueurs qui servent d'intermédiaires entre le réservoir animal et l'homme et qui peuvent être, selon le pathogène concerné, des moustiques, des phlébotomes, des puces, des poux ou des tiques.

François Rhodain, membre lui aussi des deux académies, nous rappellera le rôle majeur que jouent les nombreuses espèces de chauve-souris comme réservoirs de virus. Ces mammifères peuvent héberger plus de 100 virus différents, dont les plus pathogènes sont des lyssavirus (virus de la rage), des henipavirus (Nipah et Hendra), des filovirus (EBOLA et Marburg), et des coronavirus (SRAS et MERS-CoV en particulier). De façon surprenante, les chauve-souris porteuses de ces virus ne paraissent pas en souffrir, ce qui implique un phénomène de tolérance à ce jour inexpliqué qu'il serait intéressant de décrypter.

Jean-Roch Gaillet concentrera son exposé sur les zoonoses bactériennes, au premier rang desquelles on trouve la tuberculose, qui connait des réservoirs animaux sauvages très divers, dont l'opossum en Australie, le blaireau au Royaume Uni, et le sanglier en Europe de l'Ouest, sans oublier les cervidés. Le risque de transmission du bacille tuberculeux à partir de ces réservoirs est particulièrement important pour les ovins et bovins au paturage. La brucellose a elle aussi trouvé abri dans des réservoirs animaux sauvages, comme le bouquetin et le chamois dans les Alpes, ou le sanglier ailleurs. On aimerait pouvoir vacciner tous ces animaux sauvages, ce qui est bien évidemment irréalisable en pratique.

René Houin, parasitologue, fera le point sur le rôle des animaux sauvages comme réservoirs de parasites pathogènes pour l'homme, notamment les trichines, transmises par consommation de viande crue de porc, de cheval ou de sanglier, les échinocoques, qui ont pour réservoir animal le renard et le chien, les leishmanies, dont certaines sont elles aussi transmises par le chien et le renard, ainsi que *Fasciola hepatica*, agent de la fasciolose hépatique (douve), qui a pour réservoir des mollusques dans les cressionères.

Hervé Jean Boulouis (Ecole vétérinaire d'Alfort) et Bruno Chomel (Université de Californie à Davis) attireront enfin notre attention sur le danger potentiel que représentent les animaux de compagnie d'origine sauvage, qu'il s'agisse de poissons, de reptiles, d'oiseaux ou de petits rongeurs. Le nombre d'animaux sauvages qu'on adopte comme animal de compagnie est en constante augmentation dans le monde. Ce que les acquéreurs ne savent pas, c'est qu'ils sont souvent porteurs de bactéries (*Salmonella enteritica*, *Salmonella typhimurium*, mycobacteries ou pasteurelles) ou de virus (monkeypox, chorioméningite lymphocytaire et même rage) tous pathogènes pour l'homme.

Pour terminer la séance, Patrick Choutet décrira les recommandations qui s'imposent face à ces risques sanitaires. Le contrôle des maladies alimentées par un réservoir animal de la faune sauvage nécessite à l'évidence une grande coopération entre vétérinaires, médecins, chasseurs et agriculteurs. Dans les pays d'Europe

occidentale, une mesure phare serait de limiter la population des cerfs, des sangliers et des blaireaux, ce qui est en pratique nettement plus facile à dire qu'à faire. En France, un groupe d'experts vient d'être nommé par les Ministres de la Santé et de l'Agriculture, avec justement pour mission de réfléchir aux mesures concrètes qu'on devrait prendre pour limiter les risques liés à la faune sauvage.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1411-1422, séance du 9 octobre 2014

COMMUNICATION

Importance de l'implication de la faune sauvage dans les zoonoses émergentes ou résurgentes

MOTS CLÉS : MALADIES TRANSMISSIBLES ÉMERGENTES. ZOONOSES. ANIMAUX SAUVAGES

Importance of the involvement of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses

KEYWORDS: COMMUNICABLE DISEASES, EMERGING. ZOONOSES. WILD ANIMALS

Jeanne BRUGÈRE-PICOUX *, Yves LE FLOC'H SOYE **

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les importantes mesures prophylactiques réalisées dans les cheptels d'animaux domestiques ont permis de constater l'amélioration de l'état sanitaire des élevages, en particulier pour les maladies contagieuses soumises à une déclaration obligatoire et s'accompagnant de mesures d'éradication drastiques mais nécessaires dans les cheptels infectés. Cependant il est plus difficile d'appliquer les mêmes mesures de biosécurité sur la faune sauvage qui a pu être contaminée ou non par les animaux domestiques. Le nombre croissant de maladies infectieuses émergentes de la faune sauvage peut refléter une vigilance accrue, mais il résulte le plus souvent d'un changement dans l'écologie de l'hôte, de l'agent pathogène ou les deux. Ainsi, les espèces sauvages peuvent être des réservoirs d'agents pathogènes capables de contaminer à nouveau les cheptels domestiques mais surtout, pour la majorité d'entre eux, de contaminer l'Homme. C'est le cas, par exemple, du virus du Nil Occidental (VNO), du virus influenza aviaire, du virus rabique, du virus Nipah, des maladies transmises par les tiques, de la tuberculose, de la brucellose, de l'hépatite E ou de certaines zoonoses parasitaires.

* Membre de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie vétérinaire de France
** Membre de l'Académie vétérinaire de France

Tirés à part : Professeur Jeanne BRUGÈRE-PICOUX.
Article reçu le 20 octobre 2014

SUMMARY

Important preventive measures carried out in the herds of domestic animals have found improving the health status of farms, particularly for contagious diseases subject to mandatory declaration and accompanying drastic but necessary eradication measures in infected flocks. However it is more difficult to apply these same biosecurity measures on wildlife that may have been contaminated or not by domestic animals. The growing number of emerging infectious diseases of wildlife may reflect increased vigilance, but most often the result of a change in the ecology of the host, the causative agent or both. So, wildlife may be reservoirs of pathogens that can infect domestic herds again but mostly for the majority of them contaminating humans. This is the case, for example, of West Nile virus (WNV), avian influenza virus, rabies virus, Nipah virus, diseases transmitted by ticks, tuberculosis, brucellosis, hepatitis E or some parasitic zoonoses.

INTRODUCTION

Pendant longtemps, on a considéré que les espèces sauvages étaient victimes de maladies propagées par les animaux domestiques. À l'heure actuelle, l'inverse apparaît beaucoup plus probable. En effet, les importantes mesures prophylactiques réalisées dans les cheptels bovins, ovins, caprins, porcins, aviaires et cunicoles au cours des dernières décennies ont permis l'amélioration de l'état sanitaire des élevages, en particulier pour les maladies contagieuses soumises à une déclaration obligatoire et s'accompagnant de mesures d'éradication drastiques mais nécessaires dans les cheptels infectés. La santé de la faune sauvage n'était guère prise en compte à cette époque en dehors des principales infections pouvant représenter un risque avéré pour l'Homme et/ou les animaux domestiques (par exemple, la tularémie, la rage, la peste porcine, la brucellose porcine, la maladie d'Aujeszky, *etc.*). Le nombre croissant de maladies infectieuses émergentes de la faune sauvage peut refléter une vigilance accrue, mais il résulte le plus souvent d'un changement dans l'écologie de l'hôte, de l'agent pathogène ou les deux [1].

Par ailleurs on a pu constater l'augmentation des effectifs dans de nombreuses espèces sauvages pour de nombreuses raisons : création de réserves ou de parcs nationaux, absence de prédateurs, repeuplement de nouvelles zones géographiques, *etc.* Toute surpopulation, associée à une capacité d'adaptation de certaines espèces sauvages à différents milieux, a favorisé l'envahissement de nouvelles zones géographiques, augmentant ainsi les risques pathologiques et/ou zoonotiques.

Ainsi, les espèces sauvages représentent des réservoirs d'agent pathogènes capables de contaminer à nouveau les cheptels domestiques mais surtout, pour la majorité d'entre eux, de contaminer l'Homme. La faune sauvage peut être le réservoir d'un agent pathogène pour elle-même comme pour d'autres animaux domestiques et l'Homme, ou n'être que le vecteur asymptomatique d'une infection transmissible. Si l'on considère l'estimation de Jones *et al.*, [2] en 2008 sur les 335 maladies ayant

émergé entre 1940 et 2004 dans le monde, la majorité de ces maladies concerne des zoonoses (60,3 %) dont 71,8 % ont pour origine la faune sauvage. On peut aussi remarquer dans cette évaluation que 54,3 % de ces maladies émergentes étaient causées par des bactéries ou des rickettsies et 22,8 % étaient d'origine vectorielle.

Même en se limitant aux affections zoonotiques émergentes ou résurgentes, ces maladies sont trop nombreuses pour en faire une liste exhaustive mais des exemples permettront de présenter leur grande diversité. Ainsi, nous limiterons cette présentation à des exemples montrant la grande diversité des zoonoses virales, bactériennes ou parasitaires, qu'elles soient émergentes ou résurgentes, en fonction des circonstances de leur apparition et/ou des principaux facteurs de risque en cause : pouvoir pathogène de l'agent, sensibilité de l'hôte, zone géographique, espèce (s) sauvage (s) en cause, mode de transmission (dont le risque de transmission à l'Homme par le relais d'un animal domestique), environnement socio-économique, facteurs écologiques, *etc.*

LA MORTALITÉ SUBITE D'UN GROUPE D'INDIVIDUS DE LA FAUNE SAUVAGE PEUT ÊTRE LE SIGNE D'ALERTE D'UNE ZOONOSE ÉMERGENTE : EXEMPLE DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL (VNO)

Lors de la survenue d'une mortalité anormale chez des corneilles aux États-Unis dans un zoo du Bronx en 1999, le centre de référence des maladies émergentes (*Center Diseases Control* ou CDC) d'Atlanta n'a pas attaché d'importance à cette surmortalité considérée comme un « problème uniquement vétérinaire », le VNO n'étant pas connu dans cette zone géographique. Puis les premiers cas d'encéphalites humaines sont apparus et la relation entre la surmortalité des corneilles dans le Bronx et ces cas humains fut établie. On a découvert plus tard que ce virus était très proche d'un virus isolé en Israël et que les transports intercontinentaux pouvaient être en cause. Le CDC d'Atlanta a mis en place en 2000 une surveillance du VNO sur le territoire américain (ArboNET). Entre l'apparition du VNO à New York jusqu'en novembre 2006, 23 000 cas humains ont été rapportés dont 904 décès (4 %) [5]. Le VNO est maintenant la cause principale des encéphalites humaines arbovirales aux États-Unis [3] pouvant entraîner des séquelles à long terme (syndromes évoquant la maladie de Parkinson ou les séquelles d'une poliomyélite) [4]. Les moustiques sont les principaux vecteurs de cette zoonose mais des contaminations interhumaines ont été aussi observées (transmission transplacentaire ou iatrogène par transplantation d'organe et transfusion sanguine). Certains élevages avicoles n'ont pas été épargnés comme les élevages de dindons [5]. Cet exemple démontre l'importance qu'il faut accorder aux animaux sauvages « sentinelles » qui, par un taux de mortalité anormale, peuvent annoncer une maladie émergente menaçant l'Homme.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1411-1422, séance du 9 octobre 2014

LE POUVOIR PATHOGÈNE D'UN AGENT POUR UNE ESPÈCE ANIMALE DOMESTIQUE N'EST PAS OBLIGATOIREMENT IDENTIQUE POUR L'ESPÈCE HUMAINE DU FAIT DE LA « BARRIÈRE D'ESPÈCE »

Pour de nombreux agents pathogènes on connaît bien le phénomène de la barrière d'espèce. C'est le cas, par exemple, de la maladie d'Ausjeszky ou pseudo-rage qui a été éradiquée des élevages porcins mais qui peut persister à bas bruit parmi les sangliers, cette maladie redoutable menaçant les élevages porcins de plein air mais aussi les chiens de chasse mais non l'espèce humaine.

L'estimation du risque pour l'Homme peut être difficile lorsque la barrière d'espèce est franchie exceptionnellement. Nous savions depuis longtemps que les différents virus influenza A circulaient chez les oiseaux sauvages. Mais il a fallu attendre 1997, après l'apparition à Hong Kong du virus de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) du sous-type H5N1, pour que l'on considère la peste aviaire comme une zoonose. Alors qu'il s'agissait principalement d'une épizootie dramatique pour les élevages avicoles ne se limitant pas aux régions asiatiques du fait de la mondialisation du commerce, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) prédisait pour la première fois le développement d'une pandémie humaine de « grippe aviaire » résultant d'une modification de ce virus spécifiquement pathogène pour les oiseaux alors que la contamination de l'Homme ou de l'espèce féline était exceptionnelle. La première alerte sérieuse concernant les oiseaux sauvages a eu lieu en Avril 2005 lors de la découverte de nombreux cas de mortalité (en particulier plus de 5 000 oies à tête barrée) vers le lac Qinghai situé au centre de la Chine. Puis le virus a circulé vers l'ouest, touchant la Mongolie, la Russie et progressivement l'Europe sans que l'on connaisse toujours le rôle exact joué par les oiseaux sauvages par rapport aux échanges commerciaux dans l'apparition des foyers. On annonçait le risque lié aux migrations de la sauvagine en France. Ce fut plutôt des oiseaux non migrateurs, comme, par exemple, des cygnes tuberculés se déplaçant vers l'ouest pour des raisons climatiques, qui ont été atteints dans la Dombes en France (les premier cas ayant été signalés chez des canards plongeurs fuligules milouins). Un seul élevage de dindes fut d'ailleurs atteint à la suite d'une faille dans les mesures de biosécurité mises en place.

Contrairement aux prédictions de l'OMS et conformément à l'opinion des vétérinaires, la peste aviaire est restée une zoonose exceptionnelle puisque seuls des contacts étroits entre l'Homme et les oiseaux infectés dans des conditions d'hygiène médiocres ont permis la transmission du virus avec, de la fin de l'année 2003 au 27 juillet 2014, 667 cas humains (dont 393 décès) [6]. En revanche, l'OMS, qui attendait un virus H5 ou H7, n'a pas vu arriver la pandémie due au virus influenza A H1N1, apparue en avril 2009 en Amérique (Mexique, États-Unis).

LA COMPLEXITÉ DU VIRUS RABIQUE

La rage, à l'origine d'une encéphalite mortelle chez les mammifères, reste une maladie d'actualité car de nombreuses espèces animales sauvages agissent en tant que réservoirs. Cette maladie figure parmi les dix premières causes de mortalité mondiale, en particulier du fait d'une rage canine principalement rencontrée en Asie et en Afrique [7]. Alors que le contrôle et l'élimination de la rage sylvatique, apparue au printemps 1968 en France, a été éradiquée trente années plus tard par la vaccination des renards, le risque lié à la faune sauvage reste réel du fait des résurgences possibles dans les pays voisins (cas de l'Italie en 2008) ou du maintien d'un réservoir tel que le chien viverrin (*Nycterutes procyonoides*) en Pologne et dans les Pays Baltes. Ce chien viverrin, élevé pour sa fourrure en Russie occidentale, fut lâché intempestivement dans la nature et il est ainsi revenu à l'état sauvage dans plusieurs pays dont la France.

Les lyssavirus hébergés par les chiroptères présentent une épidémiologie complexe [8] et, bien que des cas de rage transmis par la chauve-souris aient été observés en Europe dans diverses espèces dont l'espèce humaine [7, 9], le risque de rage humaine est relativement faible. Cependant les mesures de biosécurité et de prévention restent essentielles lors de morsure [10].

ZOONOSES ÉMERGENTES DUES À UNE MODIFICATION DE L'ENVIRONNEMENT

Toute modification de l'environnement amenant un changement dans l'écosystème peut être à l'origine d'une maladie émergente. Cela peut être le cas d'une déforestation amenant des espèces sauvages à contaminer des animaux domestiques voire l'Homme. Le meilleur exemple est celui de l'émergence du virus Nipah (genre *Henipavirus*, famille des *Paramyxoviridae*) en Malaisie en 1998-1999 avec l'observation soudaine de 265 cas d'encéphalites humaines (dont 105 morts) [11, 12]. La déforestation, ayant modifié l'environnement et les pratiques agricoles, avait eu pour conséquence le rapprochement de chauves souris frugivores (genre *Pteropus*) qui, bien qu'échappant à cette maladie, en sont les réservoirs auprès d'hôtes susceptibles comme le porc et l'Homme [13]. Par la suite, des cas humains ont été aussi observés à Singapour et attribués à des importations de porcs [14]. Il s'en est suivi l'abattage de plus d'un million de porcs pour juguler l'épidémie. Mais à partir de 2001 le Bangladesh a aussi été atteint ainsi que l'Inde, les taux de mortalité dépassant ceux qui avaient été observés dans les premiers foyers (67 à 97 %). Ce n'est que plus tard que l'on a découvert aussi la possibilité d'une origine alimentaire de cette affection redoutable, en particulier au Bangladesh entre fin 2004 et début 2005, par un jus de palme contaminé par l'urine des chauve-souris et à l'origine de 12 cas humains en majorité mortels (92 %) [15].

Au contraire, la réduction du nombre d'exploitants agricoles et le remplacement de certains champs par de la forêt ou des taillis, associée à une extension des zones périurbaines, a été un facteur favorisant dans l'extension de certains vecteurs comme les tiques à l'origine de la maladie de Lyme, de l'ehrlichiose ou de l'encéphalite à tiques dans de nombreux pays, en particulier du fait de l'augmentation du nombre de la population des cervidés ou des suidés facilitant la dissémination de ces vecteurs.

RISQUES ACCRUS LIÉS AU SURPEUPLEMENT

En effet, tout surpeuplement d'une espèce sauvage « réservoir » favorisera une augmentation de la pression infectieuse. Parfois, il ne s'agit que d'une infection touchant uniquement l'espèce sauvage. Ce fut le cas, par exemple, de l'apparition en 1977 de la kérato-conjonctivite infectieuse du chamois dans la réserve du massif des Bauges en Savoie. De nombreux chamois atteints de cécité ne pouvaient plus se déplacer ou chutaient mortellement. Cette « sanction naturelle » amena l'Office national de la forêt (ONF) l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) à modifier la gestion de la réserve en régulant la population de chamois avec l'aide des chasseurs du groupement cynégétique des Bauges.

Mais l'infection peut être zoonotique et s'installer progressivement et insidieusement au sein de certaines espèces sauvages pendant plusieurs années. L'origine de l'infection peut être un agent pathogène ayant fait l'objet d'une éradication dans le cheptel domestique comme la tuberculose et la brucellose, ce sujet étant présenté par JR Gaillet au cours de cette séance.

Citons l'exemple de la tuberculose découverte en 2001 chez des cervidés en forêt de Brotonne en Seine-Maritime, avec l'apparition d'une dizaine de foyers bovins impliquant la même souche bactérienne autour de cette forêt entre 1996 et 2006 [16]. La décision en 2006 de l'abattage total de la population de cerfs considérés comme le réservoir principal et d'une réduction partielle de la population de sanglier, considérée comme réservoir secondaire, a démontré son efficacité pour limiter la pression infectieuse, même si une éradication totale ne peut jamais être obtenue dans la faune sauvage comme c'est le cas dans le cheptel domestique.

Un autre exemple est celui la brucellose sévissant actuellement dans le massif du Bargy en Haute-Savoie. Après la découverte d'un cas de brucellose dans un élevage laitier du Grand Bornand en avril 2012 et la relation entre cette infection et la contamination de deux jeunes enfants ayant consommé une tomme blanche venant de cette ferme, il a été démontré que la faune sauvage, en l'occurrence les bouquetins du massif du Bargy, était à l'origine de ces contaminations. La *Brucella* des bouquetins aurait pour origine une souche bovine, à savoir le dernier cas de brucellose bovine signalé en 1999 dans la région, cette souche ayant circulé en s'amplifiant pendant plusieurs années dans la population des bouquetins [17]. La décision d'abattre les bouquetins âgés de plus de 5 ans, contaminés dans une proportion de

56 % en 2013 a concerné principalement les mâles, d'où un accès prématuré des jeunes au rut et leur contamination puisque la maladie se transmet principalement par la voie vénérienne. Ainsi le pourcentage des jeunes bouquetins contaminés a augmenté très significativement de 15 % en 2013 à 50 % en 2014 [18]. Cette constatation démontre qu'un abattage partiel n'a fait qu'exacerber le problème. S'il n'y a eu jusqu'en 2013 que peu de transmission interspécifique (deux cas chez le chamois et un cas dans un élevage bovin), on peut craindre qu'une augmentation la pression infectieuse dans ce troupeau de bouquetins du Bargy représente un risque accru de transmission de la brucellose à d'autres espèces qu'elles soient sauvages ou domestiques et surtout une extension de l'infection à d'autres massifs. Certes, le bouquetin est une espèce sauvage mais il n'en a plus le comportement dans le massif du Bargy comme l'ont constaté les promeneurs dans ce massif. Seul un abattage total, même s'il ne peut pas être de 100 % au sein d'une population sauvage, représente la solution la plus réaliste puisqu'il s'agit d'une espèce qui n'est pas en voie de disparition et qui présente un risque avéré pour la santé publique. Cet abattage devrait être suivi du contrôle sanitaire de la faune sauvage résiduelle avant toute réintroduction de bouquetins provenant d'un massif indemne. Ce sujet important fait l'objet d'une commission de l'Académie vétérinaire de France.

ZOONOSES DUES AUX ANIMAUX D'ORIGINE SAUVAGE DANS LES ZOOS OU « NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE »

Relativement récemment, on a pu observer dans certains zoos des endroits (appelés « *petting zoos* » par les anglo-saxons) aménagés pour permettre aux enfants d'être en contact étroit avec des animaux domestiques ou d'origine sauvage pour les caresser (chèvres, moutons, daims, *etc.*). Depuis quelques années de nombreuses publications signalent l'importance croissante du risque de zoonose dans ces conditions et l'urgence à les prévenir par des mesures strictes de biosécurité vis-à-vis des agents suivants : *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella, Coxiella burnetti, Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter* et les dermatophytes agents de teignes [19, 20]. Ces risques émergents étant aussi rencontrés lors des visites de fermes pédagogiques, l'Académie vétérinaire de France a adopté un avis sur ce sujet le 6 novembre 2008 [21, 22].

Notons aussi que tout contact avec des poissons dans les aquariums, mais aussi avec des reptiles dans les vivariums peut être à l'origine d'un mycobactériose (*Mycobacterium marinum*) [23].

L'importation en Europe d'animaux de compagnie d'origine sauvage représente un risque réel en particulier de zoonose, comme le présenterons Chomel et Boulouis [24]. L'engouement pour ces nouveaux animaux de compagnie (NAC) a permis d'observer l'émergence de nouveaux risques et nous soulignerons surtout le risque réel et sous-estimé des salmonelloses transmises par les reptiles qui devraient être déconseillés en tant que NAC, en particulier lors de la présence d'enfants, d'autant

plus qu'un traitement ne permet pas l'élimination certaine de l'agent pathogène. À l'instar de plusieurs pays, une information sur ce risque croissant est essentielle.

FAUNE SAUVAGE ET RISQUES ALIMENTAIRES POUR L'HOMME

Zoonoses parasitaires

Comme le présentera R Houin [25], de nombreuses parasitoses zoonotiques peuvent être transmises par la faune sauvage, qu'elles soient bien connues (par exemple, l'échinococcose alvéolaire et la trichinellose), résurgentes (par exemple, la fasciolose) ou sous-estimée (par exemple, la diphyllobothriose). Les chasseurs méconnaissent parfois ce risque alimentaire. Ce fut le cas pour de la viande d'ours rapportée du Canada par des chasseurs persuadés de la qualité du produit du fait qu'il provenait d'animaux chassés en pleine nature sauvage. C'est ainsi qu'il y eut 17 cas de trichinellose en France en 2005 non seulement chez les chasseurs mais aussi chez les convives invités à consommer cette viande exotique [26].

Cas particulier de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (famille des *Hepeviridae)* représente un problème émergent dans de nombreux pays [27]. Il s'agit du seul virus causant une hépatite rencontrée chez l'Homme et les animaux. Les réservoirs asymptomatiques de ce virus sont le porc (31 à 65 %), le sanglier dans une proportion de 2,5 % le sud de la France [28] ou de 25 % en Italie [29] et le cerf [30]. D'autres espèces sauvages comme le lapin [31], la mangouste [32] ou le rat [33] sont aussi concernées.

Cette zoonose est due à des produits tels que la viande ou le foie de sanglier, de cerf ou de porc consommés crus ou insuffisamment cuits [34]. Le virus de l'hépatite E semble largement distribué dans les pays développés où la maladie humaine est observée sous une forme sporadique à la différence des cas enzootiques d'origine hydrique rencontrés dans les autres pays [35]. Selon Colson *et al.* [36], la plus forte prévalence des cas d'hépatite dans le Sud de la France serait liée à la consommation des figatelli (ou figatelles, saucisses corses) contenant du foie de porc insuffisamment cuit. De même, l'importante prévalence d'anticorps IgG dirigés contre ce virus chez des donneurs de sang dans la région Midi-Pyrénées (52,2 %) serait liée aux pratiques alimentaires de cette région, en particulier la viande de gibier ou de porc insuffisamment cuite [37]. Par ailleurs, le risque ultérieur de transmission iatrogène de cette affection a été observé soit par transfusion [38], soit lors de transplantation hépatique [39]. Au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Legrand-Abravanel *et al.* [40] estiment que le risque d'acquérir cette virose après transplantation d'organe est de 3,2 pour 100 par an.

EXEMPLES DE MALADIES PROFESSIONNELLES OU DE LOISIRS LIÉES À LA FAUNE SAUVAGE

Certaines zoonoses sont parfois sous-estimées dans des occupations professionnelles ou de loisirs pouvant mettre en contact avec la faune sauvage. C'est le cas des hantaviroses, de la tularémie ou de la leptospirose. De même, les chasseurs ne connaissent pas toujours le risque lié à *Streptococcus suis* dont le sanglier adulte (comme le porc) peut être porteur asymptomatique La streptococcie découverte trop tardivement peut se révéler mortelle comme ce fut le cas chez un chasseur français contaminé au cours du dépeçage d'un sanglier [41].

CONCLUSIONS

Face aux importants efforts réalisés pour assainir nos troupeaux et les maintenir indemnes, la présence d'agents pathogènes dans la faune sauvage peut constituer parfois, nous l'avons vu, un réel danger pour la santé publique. Ce risque est aggravé par l'explosion démographique de certaines espèces sauvages. C'est pourquoi il importe de maintenir un juste équilibre de la faune grâce aux activités cynégétiques. Dans les cas où l'on constate un risque avéré pour l'espèce humaine à partir d'un agent pathogène hébergé par une espèce sauvage qui n'est pas en voie de disparition, il n'y a pas de raison valable de la considérer comme une espèce protégée.

Les maladies de la faune sauvage doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. C'est le rôle du réseau SAGIR (*surveiller les maladies de la faune sauvage pour agir*) créé en 1986. Chaque année un rapport est dressé sur l'épidémiosurveillance de la faune sauvage, en particulier des espèces dont la chasse est autorisée en France, associée à un bilan des analyses et des recherches effectuées. La constitution d'une sérothèque associée à des prélèvements de rate sur des animaux tirés à la chasse permet aussi de retracer l'historique sanitaire de la faune sauvage. L'application française des règlements européens constituant le « Paquet hygiène » concerne aussi la surveillance sanitaire de la venaison. C'est ainsi que la Fédération Nationale des Chasseurs (FNC), en collaboration avec les services du ministère en charge de l'agriculture, ont créé un réseau de 350 formateurs référents et de 38 000 chasseurs formés à l'identification des lésions éventuellement présentes sur une carcasse de gibier. Au niveau international, l'organisation mondiale de la santé animale (OIE) a également constitué depuis une vingtaine d'années un groupe de travail spécifique sur ce sujet. Cette surveillance est essentielle car, lorsque certaines infections s'installent lentement et insidieusement dans la faune sauvage (tuberculose, brucellose, *etc.*), les mesures d'éradication de la maladie deviennent plus difficiles à appliquer.

En France, le maillage vétérinaire national concerne aussi bien les animaux domestiques que les animaux sauvages et il importe plus que jamais de maintenir ce maillage et la présence des vétérinaires dans les laboratoires départementaux ainsi que leur formation au diagnostic de laboratoire pour protéger la santé publique.

RÉFÉRENCES

[1] Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife. Threats to biodiversity and human health. Science. 2000;287:443-9.

[2] Jones KE, Patel NG, Levy MA *et al*. Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008;451:990-4.

[3] CDC. West Nile virus activity — United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56:556-9.

[4] Sejvar JJ. The long-term outcomes of human West Nile virus infection. Clin Infect Dis. 2007,44:1617-24.

[5] CDC. West Nile virus infection among turkey breeder farm workers—Wisconsin, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52:1017-19.

[6] Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2014. [En ligne] Disponible sur <http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20140727CumulativeNumberH5N1cases.pdf?ua=1> (consulté le 20 octobre 2014).

[7] Bourhy H. De la négligence à la réémergence de la rage. *In* : Brugère-Picoux J, Rey M. Risques d'importation et d'implantation en Europe des maladies infectieuses exotiques. Lavoisier. Paris ; 2010. p. 117-133.

[8] Rhodain F. Chauves-souris et Virus : quelles relations ? Quelles conséquences ? Bull Acad Natle Med. 2014;198(7).

[9] Constantine DG. Geographic translocation of bats : known and potential problems. Emerg. Infec Dis. 2003;9:17-21.

[10] Van der Poel WHM, Lina PHC, Kramps JA. Public health awareness of emerging zoonotic viruses of bats: a european perspective. Vector-borne Zoonotic Dis. 2006;6:315-24.

[11] Chua KB, Bellini WJ, Rota PA *et al*. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. Science, 2000;288:1432-5.

[12] Parashar UD, Sunn LM, ONG F. *et al*. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998-1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia. J Infect Dis. 2000;181:1755-9.

[13] Vaillancourt JP, Brugère-Picoux J. Le virus Nipah, un exemple d'agent pathogène émergent. *In* : Brugère-Picoux J, Rey M. Risques d'importation et d'implantation en Europe des maladies infectieuses exotiques. Lavoisier. Paris ; 2010.p. 71-87.

[14] Paton NI, Leo SI, Zaki SR *et al.* Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. The Lancet. 1999;354:1253-6.

[15] Luby SP, Rahman M, Hossain MJ *et al*. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. Emerg Infect Dis. 2006;12:1888-94.

[16] Hars J. La faune sauvage, réservoir de maladies transmissibles à l'homme par les animaux d'élevage. Bulletin des GTV. Hors-série « Zoonoses : maladies bactériennes ». 2012:p. 25-32.

[17] Hars J, Vaniscotte A, Jay M, Game Y, Gauthier G et *al.* Surveillance epidemiologique de la brucellose et suivi populationnel des ongules sauvages du massif du Bargy et des massifs voisins. Rapport d'etape des etudes 2012-2013. Office national de la chasse, 2014;33 p.

[18] Hars J, Le Horgne JM, Vaniscotte A *et al.* Rapport d'étape des études menées sur la brucellose dans la population de bouquetin du Bargy, en date du 30 juin 2014. Office national de la chasse, 2014;14 p.

[19] Bender JB, Shulman SA. Reports of zoonotic disease outbreaks associated with animal exhibits and availability of recommendations for preventing zoonotic disease transmission from animals to people in such settings. J Am Vet Med Assoc. 2004;224:1105-9.

[20] Stirling J, Griffith M, Dolley JSG et *al.* Zoonoses Associated with Petting Farms and Open Zoos. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2007;8:86-92.

[21] Réglementation sanitaire des établissements mettant des animaux en contact avec le public, 20 novembre 2008. [En ligne] Disponible sur <http://www.academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/pdf/avis/Avis_fermes_pedagogiques.pdf>

[22] Brugère-Picoux J. Rapport sur « Le risque de zoonose inhérent aux visites de fermes pédagogiques » [En ligne] Disponible sur : <http://www.academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/pdf/avis/rapport08.pdf>

[23] Bouricha M, Castan B, Duchene-Parisi E, Drancourt M. Mycobacterium marinum infection following contact with reptiles : vivarium granuloma. Int J Inf Dis. 2014; 21:17-8.

[24] Chomel B, Boulouis H-J. Risques Sanitaires liés aux nouveaux animaux de compagnie d'origine sauvage. Bull Acad Natle Med. 2014;198(7).

[25] Houin R. Fasciolose, trichinellose et autres zoonoses parasitaires. Bull Acad Natle Med. 2014; 198(7).

[26] Ancelle T, De Bruyne A., Niang M *et al.* Épidémie de trichinellose à *Trichinella nativa* due à la consommation de viande d'ours, France. Bull Epidémiol Hebdo. Invs. 2006;14:96-8.

[27] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis. 2008;8:698-709.

[28] Kaba M., Davoust B, Marié JL, Colson P. Detection of hepatitis E virus in wild boar (Sus scrofa) livers. Vet J. 2010;186:259-61.

[29] Martelli F, Caprioli A, Zengarini M *et al*. Detection of hepatitis E virus (HEV) in a demographic managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population in Italy. Vet Microbiol. 2008;126:74-81.

[30] Tomiyama D, Inoue E, Osawa Y, Okazaki K. Serological evidence of infection with hepatitis E virus among wild Yezo-deer, Cervus nippon yesoensis, in Hokkaido, Japan. J Viral Hepat. 2009;16:524-8.

[31] Cossaboom CM, Cordoba L, Dryman B, Meng X-J. Hepatitis E virus in rabbits, Virginia, USA. Emerg Infect Dis. 2011;17.

[32] Nakamura M, Takahashi K, Taira K et *al.* Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. Hepatol Res. 2006;34:137-40.

[33] Johne R, Plenge-Bönig A, Hess M *et al.* Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. J Gen Virol. 2010;91:750-8.

[34] Meng XJ. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. Vet Microbiol. 2010; 140:256-65.

[35] Pavio N, Meng X-J, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. Vet Res. 2010;41:46.

[36] Colson P, Borentain P, Queyriayx B et *al.* Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. J Infect Dis. 2010;202:825-34.

[37] Mansuy J-M, Bendall R, Legrand-Abravanel F et *al.* Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. Emerg Infect Dis. 2011;17:2309-12.

[38] Colson P, Coze C, Gallian P et *al.* Transfusion-associated hepatitis E, France. 2007 Apr. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2007;13:559-65.

[39] Schlosser B, Stein A, Neuhaus R et *al.* Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. J Hepatol. 2012;56:500-2.

[40] Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K *et al*. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. Emerg Infect Dis. 2011;17:30-7.

[41] Pedroli Séverine P, Kobisch M, Beauchet O *et al.* Bactériémie à *Streptococcus suis*. La Presse médicale. 2003;32:599-601.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1423-1436, séance du 9 octobre 2014

Communication

Chauves-souris et virus : quelles relations ? Quelles conséquences ?

MOTS-CLÉS : CHIROPTÈRES. VIRUS. TOLÉRANCE IMMUNITAIRE. RÉSERVOIR. ÉPIDÉMIOLOGIE

Bats and viruses: what relationships ? What consequences ?

KEY-WORDS : CHIROPTERA. VIRUS. IMMUNE TOLERANCE. RESERVOIR. EPIDEMIOLOGY

François RODHAIN *

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

On connaît plus de 1 240 espèces de chauves-souris ; beaucoup sont insectivores, d'autres frugivores et quelques espèces américaines sont hématophages. Ces mammifères peuvent héberger plus de 100 virus différents, en particulier des Rhabdoviridae (des Lyssavirus*, dont le virus rabique), des Paramyxoviridae (comme les virus Nipah et Hendra), des Filoviridae (virus Ebola et Marburg) et des Coronaviridae (agents du SRAS et du MERS). Ces infections sont généralement asymptomatiques chez les chauves-souris mais le mécanisme de cette tolérance n'est pas encore bien compris. Quoi qu'il en soit, les chauves-souris apparaissent pour ces virus comme des réservoirs et des disséminateurs efficaces ; elles représentent donc un risque important en santé publique humaine et vétérinaire, justifiant la mise en place d'une surveillance spécifique et de programmes de recherche portant notamment sur les mécanismes de l'immunité propres à ces animaux.*

SUMMARY

More than 1 240 species of bats are known ; many of them are insectivorous, others are frugivorous and some american species are haematophagous. More than 100 different

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur François RODHAIN.
Article reçu le 20 septembre 2014.

viruses are associated with these mammals, particularly Rhabdoviridae (Lyssavirus like rabies virus), Paramyxoviridae (like Nipah and Hendra viruses), Filoviridae (Ebola and Marburg viruses) and Coronaviridae (viruses causing SARS and MERS). These infections are usually asymptomatic in bats but the mechanism of this tolerance is not yet understood. For those viruses, bats are efficient reservoirs and disseminators. So, they represent a significative risk for human and animal public health, that justifies to set up surveillance of bat-associated viruses and research programs about the particular immunity mechanisms of bats.

INTRODUCTION

Les chauves-souris sont des animaux mal connus et généralement mal aimés. À tort, ils sont souvent considérés comme mystérieux, inquiétants, malfaisants ; ils sont accusés de porter malheur. Ils suscitent la crainte, mais, comme nous le verrons, pas pour de bonnes raisons. Les écologistes nous apprennent en effet que les chauves-souris s'avèrent très utiles dans le fonctionnement de la biosphère, notamment en contribuant à réguler les populations d'insectes ou comme pollinisateurs. De plus, dans de nombreux pays, les gens les consomment avec délectation. Mais ce qui nous intéresse ici chez les chauves-souris, et qui, pour le coup, serait une bonne raison de les redouter, est le rôle que ces animaux jouent dans la circulation de nombreux virus.

L'ORDRE DES CHIROPTÈRES

Quelques données générales sur les chauves-souris ne sont pas inutiles pour comprendre leur importance épidémiologique.

L'Ordre des Chiroptères constitué par ces mammifères volants est répandu sur tous les continents sauf les régions polaires et certains archipels du Pacifique. Il regroupe plus de 1 240 d'espèces (soit 20 % des espèces de Mammifères) réparties en 18 familles ; il s'agit donc du deuxième Ordre de Mammifères après celui des Rongeurs.

Par commodité, on distingue souvent les Microchiroptères (ou Yangochiroptères), les plus nombreux (env. 800 espèces), nocturnes, généralement insectivores et doués d'écholocation, et les Mégachiroptères (ou Yinptérochiroptères, env. 170 espèces), crépusculaires et généralement frugivores. Les plus grands spécimens atteignent jusqu'à 2 m d'envergure alors que les plus petites pipistrelles ne pèsent que 3,5 g. Notons qu'en France métropolitaine, quelque 33 espèces de chauves-souris sont connues, toutes insectivores.

Outre l'aptitude au vol et le phénomène de l'écholocation surtout développé chez les insectivores, on retiendra plusieurs traits de vie importants à connaître pour l'épidémiologiste: leur longévité, leurs régimes alimentaires, leur comportement grégaire, l'hibernation et les migrations, ainsi qu'un fonctionnement particulier de leur système immunitaire. Beaucoup d'espèces de Chiroptères présentent une longévité

de plusieurs dizaines d'années, inhabituelle pour des animaux de petite taille. Ainsi, certaines espèces tempérées de microchiroptères vivent 25 ans, voire 35 ans. Par ailleurs, ces Mammifères sont globalement peu prolifiques : en moyenne un jeune par femelle et par an. Les régimes alimentaires des chauves-souris sont variés. La plupart d'entre elles sont insectivores ou frugivores mais d'autres sources d'alimentation existent ; certaines se nourrissent du nectar des fleurs, d'autres sont hématophages, voire carnivores prédateurs d'oiseaux. Beaucoup vivent en colonies, se regroupant soit dans des environnements naturels (grottes, crevasses, creux d'arbres, termitières, frondaisons de certains arbres), soit dans des sites créés par l'Homme (carrières, conduits de mines, granges, combles et greniers). En Europe, les accouplements ont lieu en début d'automne, les naissances à partir du début juin. Durant l'été, alors que les mâles restent isolés et se déplacent constamment, les femelles se regroupent souvent en nurseries. Lorsque le froid survient et que les ressources alimentaires viennent à manquer, mâles et femelles peuvent se regrouper pour hiberner, parfois en quantités considérables (plusieurs millions d'individus). La température interne de l'animal peut alors s'abaisser fortement et le rythme cardiaque diminuer à moins d'un battement par minute. Toutefois, les Mégachiroptères n'hibernent pas. Alors que les distances parcourues lors de la recherche de nourriture sont de l'ordre quelques kilomètres par nuit, les migrations entreprises par certains Chiroptères peuvent se faire sur de grandes distances, plusieurs milliers de kilomètres parfois.

LES VIRUS HÉBERGÉS, DISSÉMINÉS OU TRANSMIS PAR LES CHIROPTÈRES

Au sein de la faune sauvage, rares sont les groupes d'animaux susceptibles d'être infectés par autant d'agents viraux ; plus de 100 virus ont été mis en évidence dans le sang, les excrétas ou les organes des Chiroptères [1, 2]. Ceci conduit les épidémiologistes à se pencher sur les raisons de cette situation, sur les risques qu'elle présente pour les hommes et les animaux domestiques et sur ce qu'il est possible de faire pour en limiter l'importance.

Les principaux groupes de virus liés aux Chiroptères

Il n'est pas question de dresser ici une liste exhaustive de tous les virus hébergés par les chauves-souris. Nous ne ferons qu'en citer les principaux groupes à l'origine de zoonoses virales.

Rhabdoviridae

Parmi les Rhabdoviridae, on connaît aujourd'hui une douzaine de génotypes différents de *Lyssavirus* (et trois de statut encore douteux) qui se différencient par l'analyse de leur génome, leurs distances génétiques, leur composition antigénique, leur écologie. Le principal est le virus de la rage (génotype 1), présent dans le monde

entier mais observé chez les chauves-souris insectivores ou hématophages en Amérique seulement. Il s'agit du seul *Lyssavirus* connu sur le continent américain. À l'opposé, aucun virus de ce génotype n'a été isolé de chauve-souris dans l'Ancien Monde. Parmi les autres *Lyssavirus* figurent notamment les virus « European bat virus 1 » (EBLV-1, génotype 5), et « European bat virus 2 » (EBLV-2, génotype 6), apparemment non pathogènes pour les chauves-souris mais susceptibles d'entraîner chez l'homme un syndrome comparable à la rage mais les observations en sont très rares [3]. D'autres *Lyssavirus* ont été isolés plus récemment, mais tous ne sont pas encore définitivement définis et classés. La grande majorité de ces *Lyssavirus* est rencontrée chez les Chiroptères puisque seuls deux d'entre eux (Mokola et Ikoma) ont été isolés uniquement chez d'autres Mammifères.

Ainsi, en Europe, les virus EBLV-1 et EBLV-2, différents du virus de la rage rencontré chez les autres Mammifères et des Chiroptères américains, ont été isolés chez les Chiroptères : la sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) pour EBLV-1, le seul connu en France, deux espèces de *Myotis* (*M. daubentonii* et *M. dasycneme*) pour EBLV-2. Toutefois, la prévalence réelle de ces infections dans les populations de Chiroptères demeure très mal connue ; les incidences enregistrées (environ 800 cas en Europe dans les 50 dernières années) ne reflètent que l'intensité de la surveillance, très variable d'un pays à l'autre et d'une année à l'autre. En France, sur une période de 24 ans (1989-2013), 48 cas d'infection de chauves-souris (47 par EBLV-1 et 1 par le virus Bokeloh) ont été détectés [3].

Sur le continent américain, où le seul *Lyssavirus* présent est le virus rabique classique, une lignée particulière circule à la fois chez les Carnivores et les Chiroptères insectivores ou hématophages [4]. Bien tolérée par les chauves-souris, l'infection pourrait se transmettre d'un animal à un autre par morsure, grooming, léchage ou inhalation d'aérosol. L'existence d'espèces hématophages pose bien entendu des problèmes bien spécifiques. Des trois espèces de vampires (Phyllostomidae), la principale est *Desmondus rotundus* ; sa densité et sa répartition géographique sont en augmentation. Ici encore, les cas de contamination humaine restent très rares (une vingtaine par décennie) mais il n'en est pas de même pour les animaux domestiques qui ont avec les vampires des contacts fréquents puisqu'ils constituent pour eux une source de sang habituelle. Chacun de ces virus semble préférentiellement associé à un hôte réservoir ; les franchissements des barrières d'espèces existent mais ils ne doivent pas être fréquents et ils ne permettent généralement pas la maintenance chez un hôte inhabituel [5]. Ce sont le plus souvent des culs-de-sac évolutifs.

Les lyssaviroses transmises par les Chiroptères entraînent habituellement chez l'Homme une maladie comparable dans son incubation, sa présentation et sa durée d'évolution à l'encéphalite provoquée par le virus de la rage classique. La diversité des *Lyssavirus* pose évidemment la question de l'efficacité des vaccins, tous dirigés contre le virus rabique classique ; contre les virus des génotypes 2 et 3 notamment, éloignés antigéniquement des virus du génotype 1, ces vaccins ne sont pas, ou pas assez, protecteurs.

Paramyxoviridae

Cette famille de virus comprend notamment le genre *Henipavirus* qui comporte deux virus zoonotiques : les virus Nipah (NiV) et Hendra (HeV).

Le virus Nipah est connu depuis son émergence en 1998 sous la forme d'une épidémie / épizootie en Malaisie (283 cas humains, 109 décès). Il cause chez les porcs des syndromes respiratoires (bronchopneumonie avec toux sévère, détresse respiratoire, parfois signes méningés), chez l'Homme des syndromes encéphalitiques (avec des séquelles neurologiques chez 15 % des sujets « guéris ») ou respiratoires (pneumonies atypiques) et une létalité élevée. Rapidement, le réservoir naturel de NiV fut identifié comme étant des chauves-souris frugivores du genre *Pteropus* et les conditions de transmission ont été éclaircies : le facteur majeur était la proximité des porcheries avec des arbres fruitiers fréquentés par les *Pteropus*, la transmission d'un hôte à l'autre étant assurée par aérosol, par la salive ou les urines. Pour tenter d'expliquer les raisons de l'émergence à ce moment, on a suspecté le rôle qu'auraient pu jouer des déplacements de populations de chauves-souris à la suite d'une sécheresse marquée et des énormes incendies de forêt survenus peu auparavant à Sumatra ; il convient également de considérer le rôle de l'accroissement de l'élevage porcin dans la région.

À partir de 2001, le virus Nipah a été impliqué au Bangladesh dans de petites épidémies saisonnières et localisées mais avec une létalité atteignant 75 % ; toutefois, les porcs, très peu nombreux dans ce pays, n'ont pas été impliqués. Le virus Nipah est également présent en Inde, au Cambodge et en Thaïlande. Il paraît clair aujourd'hui que la principale voie de contamination de l'Homme est la consommation de jus de palmier non cuit contaminé par l'urine ou la salive des chauves-souris. La survenue de ces petites épidémies localisées est probablement liée à la densité élevée de la population humaine, à la fragmentation des massifs forestiers globalement favorable aux *Pteropus* et à la présence, dans les villages, les vergers, les jardins, d'espèces d'arbres constituant des dortoirs pour ces *Pteropus* [6]. Plus généralement, les émergences du virus Nipah résultent certainement des multiples changements écologiques liés aux activités humaines et de leurs conséquences en termes de contacts entre les réservoirs naturels de virus (Chiroptères Pteropodidae), les animaux domestiques (porcins) et les populations humaines [7].

Quant au virus Hendra, il fut découvert en 1994 à l'occasion d'une épizootie de pneumopathie survenue chez les chevaux au Queensland (21 chevaux atteints, 14 décès) avec 2 cas humains concomitants (détresse respiratoire, dont 1 mortel). D'autres épisodes comparables eurent lieu dans les années suivantes sous forme de cas sporadiques chez des chevaux et parfois des hommes, généralement sans diffusion aux zones adjacentes. Ce virus circule, lui aussi, chez différentes espèces de *Pteropus.* Ces Mégachiroptères et le virus Hendra sont actuellement en expansion au Queensland et aux Nouvelles Galles du Sud. Néanmoins, les infections humaines diagnostiquées ont toutes été contractées à partir de chevaux malades, probablement par les sécrétions nasales.

Ces deux virus admettent donc pour réservoirs différentes espèces de chauves-souris frugivores du genre *Pteropus* qui, une fois infectées, tolèrent bien ces virus et les éliminent, notamment dans la salive et l'urine. Toutefois, une bonne compréhension des facteurs d'émergence nécessiterait que l'on dispose de meilleures connaissances sur l'écologie des quelque 60 espèces de Pteropodidae. Les porcs et les chevaux servent d'hôtes-relais entre les chauves-souris et l'Homme, ce dernier étant un cul-de-sac épidémiologique.

Dans le genre *Rubulavirus*, deux autres virus circulent chez les Chiroptères du genre *Pteropus* : les virus Tioman en Malaisie et Menangle en Australie. La pathogénicité du premier pour l'espèce humaine demeure inconnue ; le virus Menangle, en revanche, semble pathogène pour le porc domestique (avortements, malformations, etc.) et pour l'Homme (syndrome pseudo-grippal).

Les Paramyxoviridae semblent particulièrement nombreux chez les Chiroptères. Une équipe internationale a pu détecter, sur 86 espèces de chauves-souris, plusieurs dizaines de nouveaux virus de cette famille [8]. Parmi eux figurent des *Rubulavirus*, des *Morbillivirus*, des *Henipavirus*, des *Pneumovirus*. La détection en Afrique, chez des chauves-souris, de virus voisins des *Henipavirus* et d'un virus extrêmement proche du virus ourlien imposent à l'évidence un nouvelle approche de ces viroses et des risques d'émergence qui peuvent en résulter.

Filoviridae

Cette famille ne contient que le genre *Filovirus*, créé pour les virus Ebola et Marburg. On reconnaît plusieurs « espèces » parmi les virus Ebola : Ebola Zaïre, Ebola Soudan, Ebola Reston, Ebola Forêt de Taï (Côte d'Ivoire), Ebola Bundibugyo, sévissant principalement par épidémies dans des zones de forêt d'Afrique centrale. Quant au virus Marburg, dont cinq lignées sont individualisées, il circule dans des régions plus sèches, par épidémies localisées ou surtout par cas sporadiques.

Lors d'une épidémie d'Ebola, tous les individus paraissent également exposés, quels que soient l'âge, le sexe ou le type d'activité, ce qui est en faveur d'une source de virus située dans le village. Même si le cas initial résulte généralement d'un contact avec un singe malade ou mort, on estime, sans que cela ait pu être formellement prouvé, que des Pteropodidae, chauves-souris frugivores très abondantes dans les zones forestières, y compris dans les villages, constituent le réservoir naturel. Plusieurs espèces sont impliquées (*Epomops*, *Hypsignathus*, *Myonycteris*). Beaucoup de ces chauves-souris sont porteuses d'anticorps spécifiques et chez elles l'infection est vraisemblablement asymptomatique ; leur salive et leurs déjections seraient contaminantes pour les animaux sauvages (singes) ou domestiques (porcs) comme pour les humains. De plus, les grandes chauves-souris frugivores sont couramment consommées en Afrique ; le contact avec les fluides biologiques (sang, urine, etc.) lors de la manipulation et du dépeçage de ces animaux est aussi une source de contamination possible. Il en est de même pour le virus Marburg, dont le génome a été détecté chez une roussette de forêt au Gabon [9], des anticorps spécifiques en Ouganda et au Congo chez le même animal et certains cas humains sont survenus chez des

personnes ayant visité des grottes hébergeant des chauves-souris dans le massif du Mont Elgon (Kenya).

Actuellement, les mécanismes d'émergence de ces virus zoonotiques ne sont pas connus. On ignore pourquoi certaines régions demeurent apparemment épargnées. Les épidémies dues aux virus Ebola pourraient être liées à des épisodes de fructification de certains arbres attirant en nombre les Chiroptères ; la raréfaction des ressources alimentaires en saison sèche pourrait aussi être à l'origine de contacts étroits entre primates et chauves-souris fréquentant les mêmes arbres à la recherche de fruits ; les singes pourraient se contaminer en mangeant des fruits contaminés par la salive des chauves-souris et laissés au sol ; ce ne sont là que des hypothèses et beaucoup d'autres facteurs écologiques, naturels et anthropiques, interviennent probablement dans ces phénomènes.

En outre, c'est encore d'une chauve-souris, *Miniopterus schreibersii,* qu'un autre virus de cette famille, nommé Lloviu, a été décrit en 2010 en Espagne et pour lequel a été proposé le genre *Cuevavirus.* Nous ignorons tout de son épidémiologie et de sa pathogénicité.

Coronaviridae

Les virus de la famille des Coronaviridae étaient, jusqu'en 2002, connus pour infecter des rongeurs, des bovins, des porcs ou des chiens et, bien sûr, des humains. Mais, en 2002-2003, l'émergence en Chine du *Betacoronavirus* responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) sous la forme d'une épidémie importante (plus de 8 420 cas, plus de 900 décès) a amené les épidémiologistes à revoir les modalités de circulation de ces virus. Rapidement, plusieurs Mammifères sauvages ont été impliqués dans la transmission à l'Homme de ce virus, en particulier la civette masquée (*Paguna larvata*), le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) et un Mustélidé (le « blaireau-furet » *Melogale moschata*) ; ces animaux sont très souvent proposés sur les marchés chinois dans un état de stress susceptible de compromettre le bon fonctionnement de leur système immunitaire [10]. Mais il ne s'agissait vraisemblablement que d'hôtes accidentels agissant comme amplificateurs et hôtes-relais entre les réservoirs sauvages et les humains, et c'est finalement des Chiroptères, principalement du genre *Rhinolophus*, qui ont été reconnus comme constituant les réservoirs du virus SARS-CoV [11]. Chez certaines de ces chauves-souris, la prévalence des anticorps peut atteindre 84 % sans qu'aucune maladie ne soit observée chez elles. De plus, des sérologies positives chez des roussettes (*Rousettus leschenaulti*) ont orienté la recherche vers des mégachiroptères frugivores. La transmission inter-humaine ultérieure, facile (nombreux cas nosocomiaux), est la conséquence de mutations adaptatives survenant dans le génome viral. Par la suite, d'autres Coronavirus des genres *Alphacoronavirus* et *Betacoronavirus*, dont des « SARS-CoV-like », ou des anticorps spécifiques de « SARS-CoV-like », ont été retrouvés chez des Chiroptères insectivores et frugivores, tant en Asie qu'en Afrique, en Europe, en Amérique et même en Nouvelle-Zélande.

L'attention des épidémiologistes fut de nouveau attirée sur la famille des Coronaviridae en avril 2012, lorsqu'émergea, en Arabie saoudite, le virus MERS-CoV, un nouveau *Betacoronavirus* responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) [12]. De septembre 2012 à septembre 2014, on a recensé 854 cas humains confirmés, dont 334 mortels. Même si ces cas, le plus souvent sporadiques, survenus dans la péninsule arabique n'ont pas eu l'ampleur de l'épidémie de SRAS, le déroulement des événements et des recherches qui les ont accompagnés rappelle celui qui prévalu lors de l'émergence du SRAS. Ici, c'est le dromadaire qui est incriminé ; un faisceau d'éléments indique que le dromadaire est un hôte habituel de ce virus au Moyen-Orient : isolements du virus à partir d'hôtes non humains provenant tous de dromadaires, infections chez les dromadaires n'entrainant que des signes respiratoires bénins, prévalences très élevées d'anticorps observées dans certains pays (Oman, Arabie saoudite, Égypte). La plupart des humains ayant contracté le MERS ont eu d'étroits contacts avec les dromadaires, mais pas tous (la transmission inter-humaine est possible dans les centres de soin ou dans le cadre familial mais ne semble guère intervenir dans les conditions naturelles).

Il parait vraisemblable que les dromadaires ne sont, pour le virus, qu'un hôte-relais entre un réservoir naturel sauvage et l'Homme. Forts de l'expérience acquise lors de l'épidémie de SRAS, les virologistes se sont rapidement intéressés aux chauves-souris, d'autant plus qu'au sein des *Betacoronavirus*, le virus MERS-CoV est proche de deux autres virus (HKU4 et HKU5) isolés de Chiroptères. Cependant, jusqu'à présent, les résultats des recherches demeurent médiocres. Un segment de quelques nucléotides identique au segment homologue du MERS-CoV a été retrouvé chez une chauve-souris insectivore (*Taphozous perforatus*) en Arabie [13]. Notons également que d'autres *Betacoronavirus* ont été isolés de Chiroptères en Asie, en Afrique et en Europe : Allemagne, Pays-Bas, Roumanie, Ukraine. Malgré l'absence de preuve permettant de considérer les Chiroptères comme les réservoirs du virus MERS-CoV, cette hypothèse reste vraisemblable. Au total, il existe donc, partout dans le monde, une grande diversité de Coronaviridae chez les Chiroptères qui en constituent souvent les réservoirs et les agents disséminateurs. Les quelques essais de transmission expérimentale de Coronavirus à des chauves-souris frugivores maintenues en captivité n'ont pas révélé de pathogénicité chez ces animaux.

Enfin, la présence d'un grand nombre d'autres virus a été observée chez des Chiroptères et il est bien certain que nombre d'autres virus sont encore hébergés par ces animaux à notre insu, dont certains pourront peut-être dans l'avenir s'avérer pathogènes pour l'Homme ou les animaux domestiques ou sauvages.

La nature des relations virus — Chiroptères

Les ancêtres des *Lyssavirus*, des Coronaviridae, des *Paramyxovirus* sont probablement des virus de chauves-souris. Nous sommes donc en présence de phénomènes de co-évolution, qui ne datent pas d'hier, entre des familles entières de virus et les chauves-souris. Les Chiroptères sont, aujourd'hui, capables d'héberger de

manière persistante un grand nombre de virus, apparemment sans en souffrir alors que certains au moins de ces agents s'avèrent très pathogènes pour l'Homme et les autres Mammifères. Quelles sont les raisons de cette tolérance ? Celle-ci est-elle en rapport avec ces millions d'années de coexistence entre Chiroptères et virus ? Est-ce en relation avec un fonctionnement particulier de leur système immunitaire ? Comment celui-ci peut-il maitriser le niveau de la réplication virale et éviter ainsi des réponses immuno-pathologiques sans pour autant éliminer les particules virales infectieuses ? Nous ne savons malheureusement que très peu de choses sur l'immunité chez les chauves-souris, de sorte que nous ne sommes pas en mesure d'apporter de réponses aux nombreuses questions que pose cet état de fait.

Les mécanismes du système immunitaire des chauves-souris ne paraissent pas fondamentalement différents de ceux que l'on connait chez les autres Mammifères mais le fonctionnement du système est particulier. Il semble notamment que leur immunité innée (récepteurs « Toll-like », interférons et autres cytokines, etc.) et les caractères de leur réponse en anticorps comportent d'une part des mécanismes de reconnaissance, d'autre part une régulation de la réplication et de la réponse antivirale évitant des réactions immunitaires extrêmes, conduisant ainsi au caractère asymptomatique des infections et à la persistance des virus.

Selon certains auteurs, la réponse immune serait, chez ces animaux, étroitement liée aux variations de la température corporelle ; le vol, qui augmente la température quelques heures chaque jour, pourrait accroître l'efficacité de la réponse immunitaire [14]. L'aptitude au vol serait alors un élément clé de l'adaptation des virus aux Chiroptères. À l'appui de cette thèse, une équipe de chercheurs a remarqué, en séquençant le génome entier de deux espèces de Chiroptères asiatiques (l'une insectivore : *Myotis davidii*, l'autre frugivore : *Pteropus alecto*), des gènes particuliers, impliqués dans la détection et la réparation des dégâts provoqués sur l'ADN par les dérivés réactifs de l'oxygène produits par l'élévation considérable de l'activité métabolique durant le vol ; supprimant ou atténuant les effets nocifs de ces radicaux libres, ces gènes seraient également liés à la capacité de vol mais sans doute aussi au vieillissement, deux caractéristiques majeures des Chiroptères [15]. Devons-nous voir ici un lien entre le vol, la longévité et le contrôle des infections virales ? Il est encore trop tôt pour le dire mais la piste est des plus intéressantes. Il a d'autre part été suggéré également qu'en ralentissant le métabolisme et en créant une hypothermie, l'hibernation serait favorable à la maintenance d'agents viraux, notamment de *Lyssavirus*, dans les populations de chauves-souris des pays tempérés. Il parait vraisemblable en tout cas que l'hibernation entraîne des incubations très prolongées, sans doute plusieurs mois. Y a-t-il ensuite, au printemps, réactivation des virus ?

Rôles épidémiologiques des Chiroptères

Quoi qu'il en soit, le rôle exact des chauves-souris dans la maintenance, la transmission et l'évolution de ces virus est complexe et demeure très mal compris et le fait que

ces animaux ne puissent être entretenus en élevages permanents et qu'ils soient, dans de nombreux pays, dont ceux de l'Europe, intégralement protégés rend très difficiles les recherches expérimentales. Les études de terrain sur l'écologie des chauves-souris ne sont pas simples non plus à mettre en œuvre. Il en résulte que nos connaissances quant à la bio-écologie des Chiroptères sont encore très préliminaires.

Plusieurs traits de la bio-écologie des chauves-souris sont importants en épidémiologie en favorisant l'acquisition, la maintenance, le transport et la transmission de virus. C'est le cas notamment de leur vie en colonies denses parfois considérables (parfois jusqu'à plusieurs millions d'individus) avec d'étroites interactions entre les individus et de leurs capacités d'hibernation qui sont en faveur d'un rôle de réservoir, de leur immunité particulière qui leur permettrait de contrôler et d'amplifier les virus, ou encore de leur mobilité avec d'importantes migrations chez certaines espèces qui peuvent les amener à jouer un rôle de disséminateurs d'agents infectieux.

Rôle de réservoir : La fréquence des infections virales enzootiques persistantes et asymptomatiques (ou paucisymptomatiques) chez les Chiroptères conduit à penser que ces animaux peuvent constituer des réservoirs naturels. Les infections abortives semblent fréquentes, pour ne pas dire la règle, avec réplication virale contrôlée dans les organes profonds et présence d'anticorps neutralisants dans le sang. Cependant, nous l'avons vu, les mécanismes permettant à ces agents infectieux de persister dans les populations de chauves-souris ne sont pas encore bien compris. On conçoit aussi qu'une longue durée d'infectivité, résultant d'une infection persistante associée à une grande longévité augmente donc fortement le rôle d'hôtes de maintenance de ces animaux. De plus, beaucoup de virus peuvent infecter de manière persistante les Chiroptères hibernants qui, dès lors, peuvent en assurer la maintenance durant plusieurs mois sans présenter de maladie. A la remontée de la température, des virémies transitoires peuvent être observées avant l'apparition d'anticorps circulants, ce qui suggère la possibilité d'une remise en circulation des virus. Des titres élevés de virus ont été obtenus à partir de la graisse brune de chauves-souris inoculées avec du virus rabique puis gardées à basse température. Il faut aussi préciser que plusieurs espèces peuvent hiberner dans les mêmes sites, favorisant ainsi les transmissions inter-espèces. Enfin, on a pu démontrer, dans certains cas, une transmission trans-placentaire du virus rabique (chez *Tadarida brasiliensis*).

Modes directs de transmission : En théorie, la transmission directe d'agents infectieux à d'autres vertébrés peut avoir lieu par contact, léchage, griffure ou morsure, voire à l'occasion de la consommation.

En raison de leur biologie, ces mammifères volants et nocturnes que sont les Chiroptères n'ont, en règle générale, qu'assez peu de contacts directs avec l'Homme, hormis le cas des biologistes qui les étudient et sont amenés à les manipuler (virologistes et chiroptérologistes, soit environ 350 personnes en France), celui des chasseurs qui les tuent et les préparent pour les consommer, enfin celui des récolteurs de guano. Il ne faut pas oublier d'autre part que certaines espèces se sont bien adaptées au milieu urbain.

Qu'en est-il des risques de transmission par aérosol ? Certains ont émis l'hypothèse que la production des ultra-sons lors du processus d'écholocation pouvait s'accompagner d'émission de gouttelettes de fluides oropharyngés susceptibles de contenir des particules virales (des virus rabiques ont été isolés de mucus provenant de chauves-souris infectées). Dans ce cas, une transmission de chauve-souris à chauve-souris, voire de chauve-souris à l'Homme dans les circonstances évoquées ci-dessus ne serait pas à exclure.

Les fluides biologiques des chauves-souris infectées contiennent généralement des particules virales. Nous avons vu que, dans le cas des *Henipavirus*, la contamination des animaux domestiques et de l'Homme avait sans doute lieu par ce moyen ; la consommation des jus de palmiers souillés par les déjections ou l'urine des *Pteropus* constitue probablement le mode habituel de la contamination humaine. Il en est sans doute de même avec les Coronaviridae dont la circulation doit être assurée par l'intermédiaire des fluides oropharyngés, des déjections ou de l'urine. Les *Filovirus* seraient aussi transmis par les déjections de *Pteropus* ou par leur salive lors de la consommation de fruits par les singes ou par les humains.

Par ailleurs, les Arthropodes hématophages associés aux Chiroptères sont le plus souvent spécifiques et ne s'aventurent guère sur d'autres hôtes. De nombreuses espèces d'Arthropodes hématophages, parfois même des familles entières de punaises, de pupipares, de tiques, de puces, sont spécifiquement associées aux Chiroptères et servent probablement de vecteurs pour beaucoup d'agents infectieux propres aux chauves-souris mais ne semblent guère impliqués dans la transmission de virus à l'Homme ou à d'autres animaux.

La transmission par griffure ou morsure est, elle, bien réelle, soit entre chauves-souris (on sait que l'infection par un *Lyssavirus* qui peut rendre une chauve-souris agressive pour les individus d'autres espèces), soit de chauve-souris à un autre animal ou à l'Homme. La manipulation de chauves-souris conduit souvent à de tels micro-traumatismes accidentels. En Europe, les cas contractés à partir de chauves-souris sont rares : huit cas seulement recensés entre 1977 et 2003 (3 en Ukraine, 2 en Russie, 1 en Finlande, 1 en Lettonie, 1 en Ecosse). Il convient toutefois de prêter attention aux risques liés aux animaux exotiques importés frauduleusement : une roussette d'Égypte porteuse de lyssavirus fut introduite dans le Gard en 1999 et 129 personnes ont dû être traitées.

Reste le problème posé par les morsures délivrées par les espèces hématophages du continent américain, dont la salive aux propriétés anticoagulantes peut notamment contenir des *Lyssavirus*. En fait, les morsures délivrées à l'Homme par les espèces hématophages américaines (Phyllostomidae) demeurent peu nombreuses ; les animaux domestiques, en revanche, en sont beaucoup plus fréquemment victimes.

Modes indirects de transmission : C'est principalement par une voie indirecte que les chauves-souris peuvent être responsables d'infections virales humaines ou animales. Un hôte-relais amplificateur est généralement nécessaire pour qu'ait lieu le passage d'un virus des chauves-souris à l'Homme. C'est ce qui est observé avec le

porc pour le virus Nipah (sauf en pays musulman), le cheval pour le virus Hendra, les singes pour les virus Ebola, le dromadaire pour le MERS-CoV, la civette et d'autres Mammifères pour le virus du SRAS, etc.

Déplacements et migrations : L'existence de migrations chez de nombreuses espèces de chauves-souris est évidemment un facteur favorable à une dissémination des virus qu'elles hébergent. Le phénomène demeure cependant très difficile à mettre en évidence. En raison du partage d'une même cavité naturelle par différentes espèces, on peut penser que des échanges de virus ont lieu entre espèces migrantes et non-migrantes, par exemple dans le cas d'infection par un *Lyssavirus*.

Certains épidémiologistes ont émis l'hypothèse que, chez les vampires d'Amérique Latine, l'introduction d'individus d'une colonie à une autre pourrait s'avérer importante pour expliquer la persistance du virus rabique dans une région. Dans ce cas, malgré les taux très faibles de reproduction des vampires, les tentatives d'extermination parfois entreprises dans le cadre de la prévention de la rage seraient non seulement inefficaces mais sans doute contre-productives car favorisant les déplacements des chauves-souris cherchant à occuper de nouveaux sites [16]. Ceci est probablement vrai pour toutes les espèces de Chiroptères.

Changements écologiques : Les nombreuses modifications introduites par l'Homme dans les écosystèmes naturels ont mis en relation des espèces animales qui n'avaient que peu de contact, voire aucun, entre elles. Ainsi, l'intrusion des humains dans certains écosystèmes les met en relation avec des éléments de la faune sauvage habituellement éloignés des populations humaines. Il parait vraisemblable que les modifications naturelles (changements climatiques) ou anthropiques (déforestation) de l'environnement sont de nature à rapprocher les populations de chauves-souris des établissements humains ou des élevages d'animaux domestiques. Quelques espèces, se regroupant dans des caves, des greniers, ont même développé un certain degré d'anthropophilie. Ces comportements et les contacts écologiques qu'ils ont pu entrainer depuis le Néolithique sont évidemment favorables au franchissement de barrières d'espèces.

CONCLUSION

La menace constituée par l'émergence de maladies virales est permanente en santé publique tant humaine que vétérinaire. On sait que l'origine de la plupart des virus émergents est à rechercher dans la faune sauvage. Certains des virus hébergés par les Chiroptères sont connus comme hautement pathogènes pour l'Homme et les animaux domestiques. Pour beaucoup d'autres, la pathogénicité est encore inconnue et, jusqu'à preuve du contraire, on doit les considérer comme des virus éventuellement dangereux et potentiellement émergents. Les Pteropodidae sont à surveiller en priorité en raison de leur caractère migrateur et de leur présence dans les plantations d'arbres fruitiers entrainant des contacts avec les humains et certains animaux

domestiques. Mais certaines espèces de Vespertilionidae comme des *Eptesicus* sont très fréquentes dans les constructions et donc proches de l'Homme.

Cependant, on prête relativement peu d'attention aux chauves-souris. Elles représentent d'importants risques sanitaires potentiels et on ne s'en méfie pas assez. Ce manque d'intérêt reflète bien sûr un manque chronique de moyens mais sans doute aussi une ignorance profonde des modalités de circulation des agents infectieux et des cycles épidémiologiques. Actuellement, ce n'est que lorsqu'une émergence survient que l'on peut mettre la main sur le virus responsable qui, le plus souvent, nous était jusqu'alors inconnu. Attendre la survenue d'un tel événement n'est évidemment pas une attitude satisfaisante. C'est la négation d'une politique de prévention. Dès lors, que faire ?

En premier lieu, beaucoup mieux surveiller les populations de chauves-souris et détecter de manière plus rapide et plus fiable les virus qu'elles hébergent. Pour ce faire, un système de surveillance standardisé, impliquant vétérinaires, médecins, spécialistes de la faune sauvage et la populations est nécessaire. En Europe, et notamment en France, il existe, au sein du réseau d'épidémiosurveillance de la rage, un réseau spécial de surveillance des *Lyssavirus* des Chiroptères ayant pour principal objectif de mieux cerner les risques pour l'Homme. Même si cela est difficile et parait même quelque peu illusoire, nous devons nous efforcer de recueillir partout toutes les données sur les virus en circulation chez Chiroptères et diffuser rapidement ces informations [2]. C'est dans cette surveillance permanente que résident nos seules chances d'isoler des agents infectieux, qu'ils soient « nouveaux » ou non, de comprendre les mécanismes de leurs émergences et de les prévoir afin d'intervenir à temps, c'est à dire avant l'émergence.

Par ailleurs, on ne peut que conseiller d'éviter tout contact direct avec des chauves-souris et notamment de renoncer à en garder en captivité et à en manipuler en vue de la consommation. On peut recommander de rendre « bat-proof » différentes constructions comme les habitations ou les porcheries, de limiter les visites touristiques de grottes à chauves-souris.

La mise en évidence chez les Chiroptères de virus très proches des agents responsables de maladies telles que la rougeole ou les oreillons pourrait, si ces résultats se trouvaient confirmés, nous amener à reconsidérer nos stratégies de prévention et même les perspectives d'éradication de ces endémies. Nous sommes bien dans le concept « One health / une seule santé » prôné par diverses organisations internationales.

En second lieu, il faut en parallèle développer une recherche plus fondamentale, en particulier sur le fonctionnement du système immunitaire de ces animaux. Il faut que nous arrivions à saisir les raisons qui font des Chiroptères des réservoirs aussi efficaces. Des pistes de recherche ont été proposées pour ce faire [1]. Il nous faut en effet comprendre les mécanismes immunitaires mis en jeu lors des infections virales chez les chauves-souris. Des modèles d'infection doivent être trouvés pour ces agents de zoonoses mais, en l'absence d'élevages en continu de chauves-souris (en

raison notamment de leurs exigences écologiques et nutritionnelles, de leur faible taux de reproduction et de leur longévité), des cultures cellulaires et des observations physiopathologiques sur des colonies de Chiroptères en captivité devraient être développées en laboratoire de sécurité, logistique évidemment beaucoup plus difficile à mettre en œuvre qu'avec des rongeurs.

RÉFÉRENCES

[1] Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schnountz T. Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):531-45.

[2] Van der Poel WHM, Lina PHC., Kramps JA. Public Health Awareness of emerging zoonotic Viruses of Bats: a European Perspective. Vector-borne Zoonotic Dis. 2006;6:315-24.

[3] Picard-Meyer E, Robardet E, Arthur L, Larcher G, Harbusch C, Servat A, Cliquet F. Bat Rabies in France: a 24-year Retrospective epidemiological Study. PLoS ONE. 2014;9(6):e98622.

[4] Nadin-Davis SA, Real LA. Molecular Phylogenetics of the Lyssaviruses. Insights from a coalescent approach. Adv Virus Res. 2011;79:203-38.

[5] Shankar V, Orciari LA., Mattos CD., Kuzmin IV., Pape WJ., O'Shea TJ., Rupprecht CE. Genetic divergence of rabies viruses from bat species of Colorado, USA. Vector-borne Zoon Dis. 2005;5:330-41.

[6] Hahn MB, Gurley ES, Epstein JH, Islam MS, Patz JA, Daszak P, Luby SP. The Role of Landscape composition and configuration on *Pteropus giganteus* Roosting Ecology and Nipah virus spillover Risk in Bangladesh. Am J Trop Med Hyg. 2014; 90:247-55.

[7] Daszak P, Zambrana-Torrelio C, Bogich TL, Fernandez M, Epstein JH, Murray KA, Hamilton H. Interdisciplinary approaches to understanding disease emergence: the past, present and future drivers of Nipah virus emergence. Proc Nat Acad Sci. 2013;110:3681-88.

[8] Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Maganga GD, Vallo P, Gloza-Rausch F, Cottontail VM, Rasche A, Yordanov S, Seebens A *et al.* Bats host major mammalian paramyxoviruses. Nature Communications. 2012;3,796.

[9] Towner JS, Pourrut X, Albarino CG, Nkogue CN, Bird BH, Grard G, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Nichol ST, Leroy EM. Marburg Virus Infection detected in a common African Bat. PLOS One. 2007.

[10] Moutou, F. La vengeance de la civette masquée. Editions Le Pommier, Paris, 2007;336 p.

[11] Li W, Shi Z, Yu M, Ren W., Smith C, Epstein JH, Wang H, Crameri G, Hu Z, *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science. 2005;310:676-9.

[12] Vabret A, Pillet S, Enouf V. Un nouveau coronavirus venu du Moyen-Orient. Virologie. 2013;17:211-5.

[13] Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, *et al.* Middle East respiratory syndrome Coronavirus in Bats, Saudi Arabia. Emerg Infect Dis. 2013;19:1819-23.

[14] O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, Fooks AR, Hayman DTS, Luis AD, Peel AJ, Plowright RK, Wood LN. Bat Flight and Zoonotic Viruses. Emerg Infect Dis. 2014;20:741-5.

[15] Zhang G, Cowled C, Shi Z, Huang Z, Bishop-Lilly KA, Fang X, Wynne JW, Xiong Z, Baker ML, Zhao W, Tachedjian M, *et al.* Comparative Analysis of Bat Genomes provides Insight into the Evolution of Flight and Immunity. Science. 2013;339: 56-60.

[16] Blackwood JC, Streicker DG, Altizer S, Rohani P. Resolving the roles of immunity, pathogenesis and immigration for rabies persistence in vampire bats. Proc Nat Acad Sciences. 2013;110(51):20837-42.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1437-1441, séance du 9 octobre 2014

COMMUNICATION

Fasciolose, trichinellose et autres zoonoses parasitaires

MOTS-CLÉS : ZOONOSES. MALADIES PARASITAIRES. ANIMAUX SAUVAGES. *FASCIOLA HEPATICA*. RÉSERVOIRS D'AGENTS PATHOGÈNES. FASCIOLASE. *DIPHYLLOBOTHRIUM*.

Fasciolasis, trichinellosis and other parasitic zoonoses

KEY-WORDS: ZOONOSES. PARASITIC DISEASES. WILD ANIMALS. *FASCIOLA HEPATICA*. Disease reservoirs. Fasciolasis. *DIPHYLLOBOTHRIUM*.

René HOUIN *

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

Certains des parasites pathogènes pour l'homme sont aussi hébergés par des animaux sauvages qui jouent un rôle dans la transmission. Les rongeurs par exemple sont bien connus, pour leur rôle dans la leishmaniose tégumentaire et dans l'échinococcose alvéolaire. D'autres le sont moins, tels les poissons des lacs alpins porteurs de cestodes et à éviter en sushi. La contamination alimentaire est aussi à la base de la trichinellose. Dans certains cas, comme dans la fasciolose, le ragondin, peut relayer le réservoir habituel et assurer la contamination du cresson. Ces transmissions à l'homme sont peu fréquentes, mais c'est souvent le résultat de mesures de prévention. Les affaiblir serait prendre le risque de ré-émergences significatives en termes de santé publique.

SUMMARY

Among human parasites, some are also hosted by wild animals which can play a role in their transmission. Different rodents are well known as reservoirs of cutaneous leishmaniasis or of multilocular echinococcosis. But some other groups as fish, can also carry parasites ; herrings causes anisakiasis in North Europe, but fresh water fishes do the same for Diphyllobothrium in alpine lakes. Human cases of trichinellosis are rare in countries where veterinary control of pig and horse meat is strict, but cases still occurr with boar meat. All

* Membre de l'Académie vétérinaire de France

Tirés à part : Professeur René HOUIN, même adresse
Article reçu le 29 septembre 2014

together, the incidence in developped countries is limited, but reducing the prevention would induce re-emergencies of public health importance.

Comme tous les êtres vivants, l'homme est soumis à la pression du parasitisme et ceci depuis les temps les plus anciens : il a hérité des parasites de ses ancêtres primates, et il partage toujours certains d'entre eux (ou des espèces très voisines) avec ses proches parents. Pourtant, au cours de sa brève évolution, son comportement a changé bien des choses : pénétrant tous les milieux, exploitant toutes les niches, il a multiplié les contacts et avec eux, les risques parasitaires. La domestication d'espèces de plus en plus nombreuses et l'élevage ont en particulier été le socle du développement de zoonoses diverses, nombreuses, de grande importance médicale et bien entendu nouvelles par rapport au stock hérité des préhominiens. Un inventaire des espèces trouvées chez l'homme a été effectué il y a quelques années : environ 150 ont été recensées, ce qui en fait en quelque sorte un champion, et entre autres le classe très loin du score des autres primates actuels. Beaucoup de ces parasites n'ont été trouvés qu'épisodiquement et n'ont pas de signification épidémiologique. D'autres ont des répartitions géographiques très limitées ou sont dues à des particularités locales (notamment alimentaires). Mais certaines ont un impact réel en santé publique, tout en étant liées à la faune sauvage.

Ce lien peut être direct : contact avec l'animal sauvage, c'est fréquemment le cas pour des zoonoses bactériennes ou virales, mais une parasitose redoutable, l'échinococcose alvéolaire atteint l'homme de cette façon. Plus souvent, c'est l'exploitation de l'animal à des fins alimentaires qui aboutit à la contamination humaine. Cette situation est par exemple celle de la transmission des Trichines, mais c'est aussi celle qu'induit la consommation de poissons crus, traditionnelle dans certaines régions du monde et récemment développée dans d'autres. Le lien peut aussi être indirect, nécessitant l'intervention d'un vecteur comme dans les leishmanioses. Dans l'une d'elles d'ailleurs, intervient aussi un animal domestique, le chien, dont la proximité avec l'homme joue un rôle non-négligeable dans le succès de la transmission. Mais les leishmanioses tégumentaires n'ont pas besoin de ce secours pour contaminer des populations entières à partir de rongeurs : les phlébotomes, insectes pourtant très petits suffisent largement à cette tâche. La faune sauvage peut enfin avoir un rôle encore plus discret (tout en étant très efficace), remplaçant un animal domestique dans un cycle lorsque celui-ci vient à manquer : cette situation est celle de la fasciolose, dans laquelle le Ragondin peut se substituer aux ruminants pour entretenir des foyers non seulement sur leur continent d'origine, l'Amérique du sud, mais aussi en Europe où ils se sont acclimatés récemment. Quelques-unes de ces situations vont être développées pour illustrer cette diversité.

La première est liée à la consommation de poissons. Pour anecdotique qu'elle puisse paraître sur le plan de la santé publique (quelques dizaines de cas en France), elle est révélatrice des émergences que peuvent induire des effets de mode sur des risques latents. Depuis plusieurs années, d'autres pays européens signalaient des cas

d'anisakiase (un Nématode marin) contractés en mangeant des harengs marinés, comme c'est la coutume dans le nord de l'Europe. Mais en France, ce sont à peine quelques cas qui ont été détectés, sans que la raison de cette différence soit bien comprise. Aussi, quand a déferlé la mode des sushi, personne ne s'est trop inquiété, même si les conditions sévères de leur préparation dans leur pays d'origine, le Japon, n'étaient pas toujours respectées. Il n'y a d'ailleurs pas eu beaucoup de problèmes tant que le poisson utilisé a été du saumon. Mais les choses ont changé avec l'utilisation de poissons d'eau douce pêchés dans les lacs alpins : la diphyllobothriose (improprement appelée bothriocéphalose), maladie qui avait disparu depuis un siècle en Europe occidentale, en a résulté chez certains de ceux qui avaient les moyens de s'offrir ce luxe. J. Dupouy-Camet viendra présenter prochainement devant l'Académie vétérinaire les résultats de l'étude réalisée sur ce sujet : ils ne sont donc que cités ici, même si plusieurs dizaines de cas ont été constatés dans chacun des pays concernés.

La situation de la fasciolose (distomatose à grande Douve en Parasitologie médicale) sera un peu plus détaillée car elle est susceptible d'aboutir à des ré-émergences très significatives. Rappelons que cette maladie est sévère, marquée par des troubles hépato-digestifs, mais plus encore par des manifestations allergiques et inflammatoires. Son diagnostic difficile tant qu'il n'a pas été évoqué sur une hyperéosinophilie sanguine importante fait que le traitement, pourtant efficace (triclabendazole), n'est souvent mis en œuvre que tardivement. Elle a sévi en Europe occidentale dans la première moitié du vingtième siècle, occasionnant des « épidémies de cressonnière » parfois massives (plus de 500 cas autour d'une seule exploitation infectée dans la région lyonnaise). Pour maîtriser ce risque, avait été créée, dans un « règlement sanitaire départemental », l'obligation d'une surveillance des cressonnières par les DDASS et d'une traçabilité du produit vendu, au moyen d'inscriptions sur les emballages et d'un lien individualisé sur les bottes commercialisées. L'application de ces mesures avait pratiquement fait disparaître la transmission par le cresson commercialisé, et les cas sporadiques diagnostiqués relevaient pratiquement toujours de cueillettes individuelles de cresson dans des emplacements non-protégés, ou du ramassage d'autres plantes dans des prés contaminés. Bovins et ovins sont en effet les hôtes habituels de ce parasite dont le cycle passe par une Limnée, mollusque chez lequel se développent les formes qui se fixent sur les végétaux et contaminent de nouveaux hôtes.

Une zoonose donc, mais quel rapport avec la faune sauvage ? La protection des cressonnières repose entre autres sur leur inaccessibilité aux animaux disséminateurs d'œufs du parasite. Dans le cas des ruminants, la protection est bien assurée, leur rôle étant connu des exploitants. Par contre, la lutte contre les rongeurs est moins constante, même si rats musqués et autres ragondins infligent des dégâts aux fosses. Or, en 2001, A. Chauvin & coll. signalent le risque que représente la seconde espèce qui, à la différence de la première, est parasitée par la Douve et dissémine des œufs fertiles. Des études ultérieures ont montré la présence de ces animaux dans des cressonnières. Contaminés dans des milieux non surveillés, voisins des cresson-

nières, ils circulent en effet facilement y compris dans ces dernières. C'est peut-être aussi le cas du sanglier, récemment trouvé infecté en Espagne. Dès lors, seule reste, pour protéger le cresson commercialisé, la surveillance malacologique ; celle-ci est difficile car il y a beaucoup de mollusques dans une cressonnière normale et il n'est pas possible de les éliminer tous. Il faut donc distinguer les Limnées dangereuses (en pratique *Galba truncatula*) et les détruire. En application du règlement sanitaire départemental, certaines DDASS avaient mis en place des équipes compétentes, mais un texte européen (paquet hygiène) a conduit le ministère de la santé à l'abrogation du règlement départemental et à l'arrêt du contrôle. Actuellement, la qualité du produit commercialisé ne dépend plus que de la seule responsabilité des producteurs, les pouvoirs publics n'intervenant plus que de manière répressive, en cas de contamination. Cette situation est inquiétante, mais il faut reconnaître qu'elle a été mise en place il y a plusieurs années et qu'à ce jour il n'y a pas eu de reprise de la transmission par du cresson commercialisé, ce qui, est tout à l'honneur des producteurs.

La trichinellose, elle aussi, n'a pas fait parler d'elle depuis plusieurs années, du moins en France car ce n'est pas partout le cas, même en Europe. Mais bien sûr, la marche de la maladie, les conditions de la transmission et les moyens de l'empêcher sont bien différents, même si là encore il y a juxtaposition de réservoirs domestiques et de réservoirs sauvages. Parasite unique au début du vingtième siècle, quand il était fréquent dans toute l'Europe, la trichine s'est avérée être les trichines quand les moyens modernes de caractérisation ont permis de dépasser la seule morphologie. Douze espèces sont actuellement décrites à travers le monde, sur lesquelles deux seulement entraînent des risques pour l'homme en France et dans la plupart des pays de l'Europe occidentale : *Trichinella spiralis* et *Trichinella britovi.* La contamination historique à partir du porc a disparu depuis longtemps dans tous les pays où la surveillance vétérinaire des viandes est efficace (mais ce n'est pas le cas dans certaines régions du monde). Cette surveillance, lourde et onéreuse mais indispensable, est d'ailleurs remise en question et pourrait sans doute être simplifiée. La contamination par hippophagie, qui a induit des centaines de cas il y a une trentaine d'années, a aussi été maîtrisée grâce à un contrôle rigoureux des chevaux de boucherie, et tout particulièrement de ceux qui sont importés de certains pays encore très contaminés.

Mais à côté de cette origine domestique persiste aussi une transmission due à la consommation de viande de chasse. Le sanglier est bien entendu en première ligne, même si l'habitude est de bien le faire cuire. Chaque année pourtant, des cas sont déclarés à la suite de la consommation de morceaux crus (par exemple sous forme de saucisson) ou insuffisamment cuits. Parmi les autres animaux ainsi incriminés, l'ours est parfois cité : il s'agit alors de viande importée d'Amérique du nord, l'espèce de trichine est différente, mais le résultat chez le consommateur est le même : douleurs abdominales et diarrhée d'abord, puis myalgies intenses et fièvre. L'hyper éosinophilie sanguine aide au diagnostic, clef de la mise en œuvre d'un traitement précoce. Celui-ci devra combiner des antiparasitaires (albendazole ou

mebendazole) et des corticoïdes dès que les manifestations allergiques sont importantes. De tels traitements permettent de raccourcir et d'atténuer la phase aigüe, très pénible, de la maladie.

D'autres parasitoses médicalement importantes pourraient aussi faire l'objet d'un développement, et en premier lieu l'échinococcose alvéolaire qui sévit toujours dans les régions nord et est de la France, et à laquelle a été consacré cette année un symposium international organisé à Besançon par le centre OMS qui y est implanté. Aucun animal domestique dans le cycle de base du parasite (*Echinococcus multilocularis*) mais deux protagonistes dans la nature, le renard et des rongeurs ; c'est en prenant la place de ces derniers que l'homme permet à la larve du parasite de se développer. Il s'infecte plus souvent par contact avec le renard ou en caressant un chien (qui peut occasionnellement héberger le ver adulte) que par la classique consommation de myrtilles. Fort heureusement, il existe chez l'homme des mécanismes, encore mal connus, de résistance à ce parasite, et le nombre de cas annuels en France ne dépasse pas quelques dizaines. Malgré des médicaments actifs, le traitement est long et il doit être instauré tôt pour être efficace, ce qui justifie des campagnes de dépistage dans les régions concernées, organisées notamment par la mutualité sociale agricole : c'est dire l'importance de cette maladie en milieu rural.

La faune sauvage demeure donc, pour l'homme, une menace de maladies parasitaires. Leur incidence actuelle n'est certes pas très élevée dans notre pays, mais pour plusieurs d'entre elles c'est là le résultat d'une prévention dont l'importance ne doit pas être sous-estimée. Renoncer à cette prévention, comme cela a été fait pour la fasciolose, revient à s'exposer à voir réapparaître des maladies d'autant plus graves que leur maîtrise, déjà ancienne, les a fait oublier aux médecins, retardant leur diagnostic et la mise en route de traitements pourtant souvent efficaces.

RÉFÉRENCES

[1] Boireau P, Lacour S, Vallée I, Blaga R, Guillot J. La trichinellose. Bull. des G.T.V. Hors série. 2011;87-91.

[2] Desvois L, Gregory A, Ancelle T, Dupouy-Camet J. Enquête sur l'incidence de la bothriocéphalose en Haute Savoie (1993-2000). B.E.H. 2001;45:211.

[3] Menard A, Agoulon A, L'Hostis ML, Rondelaud D, Collard S, Chauvin A. *Myocastor coypus* a a reservoir host of *Fasciola hepatica* in France. Vet Res. 2001; 32(5):499-508.

[4] Mezo M, Gonzalez-Warieta M, Castro-Hermida JA, Manga-Gonzalez MY, Peixoto R, Mas-Coma S, Valero MA. The wild boar (*Sus scrofa* Linnaeus 1758) as secondary reservoir of *Fasciola hepatica* in Galicia (NW Spain). Vet Parasitol. 2013;198(3-4):274-83.

[5] Pozio E, Rinaldi L, Marucci G, Muzella V, Galati F, Cringoli G, Boireau P, La Rosa G. Hosts and habitats of *Trichinella spiralis* and *Trichinella britovi* in Europe. Int J Parasitol. 2009;39(1):71-9.

[6] Webster P, Maddox'Hyttel C, Nockler K, Malakauskas A, Van Der Giessen J, Pozio E, Boireau P, Kapel CM. Meat inspection for Trichinella in pork, horsemeat and game within the E.U. : available technology and its present implementation. Euro Surveill. 2006;11(1)50-5.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1443-1452, séance du 9 octobre 2014

COMMUNICATION

Risques sanitaires liés aux nouveaux animaux de compagnie d'origine sauvage

Mots-clés : Animaux de compagnie. Animaux sauvages. Zoonoses

Key-words: Pets. Animals, wild. Zoonoses

Bruno B. CHOMEL *, Henri-Jean BOULOUIS **

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

La popularité des animaux de compagnie autres que les chiens et les chats ne cesse de croître dans la plupart des pays développés. Ces animaux, surtout lorsqu'ils sont exotiques, peuvent être porteurs de germes pathogènes transmissibles à l'homme. Les très jeunes enfants ainsi que les personnes âgées ou immunodéprimées sont les groupes à plus haut risque pour contracter des infections sévères voire létales. Cet article illustre un certain nombre de zoonoses qui sont transmises par ces nouveaux animaux de compagnie (NAC). Si ces infections sont relativement rares par rapport au nombre de foyers possédant ce type d'animaux, les risques n'en restent pas moins réels. Le respect simple des principes d'hygiène et un suivi médical et vétérinaire devraient être appliqué de façon systématique pour réduire un tel risque.

SUMMARY

Exotic and pocket pets are becoming more and more popular in developed countries. These animals can carry zoonotic pathogens and young children and elderly people as well as immunocompromised persons are at highest risk to contract severe or even lethal infections.

* Department of Population Health and Reproduction, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA 95616, USA. E-mail : bbchomel@ucdavis.edu

** Service de Microbiologie et d'Immunologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort, France. E-mail : hjboulouis@vet-alfort.fr

Tirés à part : Professeur Bruno B. Chomel, même adresse
Article reçu le 27 septembre 2014

Despite the small number of such incidents or outbreaks compared to the large number of exotic and pocket pets owned by households, risk of infection still exist. Basic hygienic rules and a regular veterinary and medical check-up should be apply regularly to reduce such a risk.

INTRODUCTION

Les animaux de compagnie prennent une place de plus en plus importante dans nos sociétés fortement urbanisées. Si les carnivores domestiques (chiens et chats) continuent d'être les animaux de compagnie les plus fréquents, un fort engouement pour d'autres espèces d'animaux de compagnie a émergé depuis plusieurs décennies. En particulier, un nombre croissant de ces nouveaux animaux de compagnie (NAC) est constitué par des animaux exotiques. En fait, sont considérés comme NAC, des oiseaux, des rongeurs, des poissons, des reptiles, des amphibiens, des insectes et araignées, voire des porcs vietnamiens, des fennecs ou des singes détenus par l'homme comme animaux d'agrément.

En France, les NAC sont présents dans environ 5 % des foyers et constituent à peu près 10 % de la population des animaux de compagnie, soit environ 5 millions dont 3,5 millions de petits mammifères et 1,4 million d'autres animaux (serpents, tortues, lézards, araignées). Aux États-Unis, les nombres sont encore plus élevés, ce pays étant celui qui importe le plus d'animaux exotiques dans le monde [1]. Ainsi, on estime la population de lapins d'agrément à 3,2 millions d'individus et plus de 1 million pour chaque espèce de hamsters, de cochons d'Inde ou autres rongeurs. La population de reptiles et amphibiens s'est aussi accrue considérablement durant les dernières décennies avec plus de 2 millions de tortues et plus d'un million d'iguanes et de serpents. La Grande Bretagne suit de près avec 1 million de lapins dans 2,8 % des foyers, et un demi-million de hamsters, de cochons d'Inde, de lézards et serpents, respectivement. Aux Pays-Bas, le nombre d'animaux exotiques et autres NAC examinés dans les clientèles vétérinaires a augmenté de façon significative (25 %) entre 1994 et 2006 (de 10 % à 12,5 %) et a doublé pour les reptiles [2].

Tous ces animaux peuvent être porteurs d'un nombre varié de pathogènes dont certains peuvent être facilement transmis à leurs propriétaires ou aux personnes en contact avec eux, en particulier le personnel des animaleries ou des cliniques vétérinaires [3, 4]. L'objectif du présent document n'est pas de faire une analyse exhaustive de toutes les zoonoses transmissibles et des manifestations cliniques chez l'homme, mais d'illustrer par des exemples choisis les risques encourus et de souligner les risques accrus chez les jeunes enfants et les personnes immunodéprimées ou âgées.

SALMONELLOSES ET ANIMAUX EXOTIQUES

Les salmonelloses représentent certainement un des risques les plus fréquents associés aux NAC. Le portage de salmonelles est voisin de 90 % chez la majorité des

reptiles et amphibiens [5]. De nombreuses publications ont alertées les autorités médicales sur ce risque, en particulier lorsque le problème des salmonelloses associées aux tortues d'aquarium a été décrit aux États-Unis dans les années 1960 et au début des années 1970 [6]. Malheureusement, ce problème a ré-émergé au début de XXIe siècle. Une épidémie à *Salmonella* Paratyphi B var. Java dans plusieurs états des États-Unis en 2007-2008 a été identifiée chez des personnes exposées à de petites tortues d'aquarium [6]. Ces épidémies à répétition sont certainement liées à l'augmentation du nombre de foyers possédant des tortues qui est passé de 0,5 % en 1996 à 1 % en 2006 [7]. On estime qu'aux États-Unis, 6 % des cas de salmonelloses déclarés sont associés à une exposition aux reptiles ou amphibiens et ce chiffre atteint même 11 % chez les personnes de moins de 21 ans [8]. Dans l'État du Minnesota, 3,5 % des cas sporadiques de salmonellose entre 1996 et 2011 étaient associés à une exposition aux reptiles [9]. L'âge médian des cas était de 11 ans dont 31 % en dessous de 5 ans. Presqu'un quart (23 %) des cas ont nécessité une hospitalisation. Presque la moitié des cas avaient été exposés à des lézards, et 19 à 20 % à des tortues ou des serpents. La majorité des sérotypes impliqués incluait S. Typhimurium (15 %), S. Enteritidis (7 %) et des sérotypes appartenant au sous-groupe IV (7 %) [9]. La majorité des cas de salmonelloses associées aux reptiles se traduisent par des gastroentérites, mais dans 15 % des cas il s'agit de formes invasives, incluant septicémie, méningite et lésions osseuses ou articulaires [10]. Dans cette étude, les enfants souffrant de formes invasives étaient significativement plus jeunes que ceux souffrant de formes non-invasives (âge médian de 0,17 et 2 ans). Si les salmonelloses associées aux reptiles étaient consécutives à l'exposition aux tortues (42 %), les formes invasives étaient plus fréquemment observées chez les enfants exposés à d'autres reptiles que les tortues, principalement iguanes, agames barbus (*Pogona vitticeps*), serpents, caméléons et geckos. En fait, ces reptiles sont plus fréquemment gardés à l'intérieur, exposant au risque de transmission des enfants plus jeunes que ceux exposés aux tortues, généralement gardées dehors [10].

En Europe, bien que les cas de salmonelloses associés à l'exposition aux reptiles et autres animaux exotiques soient en nombre relativement limité, il s'agit d'un problème croissant et sous-estimé, car le nombre de reptiles de compagnie ne cesse de croître dans certains pays européens. Ainsi, en Allemagne en 2007, plus d'un demi-million de reptiles ont été importés par l'aéroport de Frankfort [11].

En France, une prévalence de 30 % d'infection salmonellique a été décrite chez des tortues de particuliers [12]. En Allemagne, plusieurs cas de salmonelloses ont été confirmés chez des propriétaires d'agames barbus, pour lesquels les sérovars étaient identiques à ceux isolés des cas humains [13].

Des cas de salmonellose à S. Typhymurium ont aussi été associés à des rongeurs (souris, rats, hamsters) infectés, élevés pour servir de proies vivantes pour nourrir des reptiles gardés comme animaux de compagnie [14, 15]. Enfin, des cas de salmonelloses ont aussi été associés à la présence de hérissons nains d'Afrique (*Atelerix albiventris*), qui sont des NAC assez populaires, en particulier aux États-Unis et au Canada [16].

MÉLIOÏDOSE ET IGUANES

Deux cas d'abcès à *Burkholderia pseudomallei* chez des iguanes de compagnie ont été récemment diagnostiqués en Californie, après une longue incubation (plus d'un an et demi) sur des iguanes importés d'Amérique centrale [17]. Le profil des deux souches isolées était identique à celui de souches isolées en Amérique centrale et d'un cas humain contracté au Costa Rica.

POISSONS D'AQUARIUM ET *MYCOBACTERIUM MARINUM* ET POISSONS PÉDICURES

Les poissons d'aquarium peuvent être une source d'infection humaine par différents pathogènes, tout spécialement des bactéries [18, 19]. Une des infections les plus communes est le granulome causé par *Mycobacterium marinum*, une infection le plus souvent limitée au point d'inoculation, mais qui peut être beaucoup plus sévère chez les individus immunodéprimés [20]. Des publications récentes ont attiré aussi l'attention des personnes qui se rendent chez des pédicures pour des bains de pied dans des aquariums contenant des poissons se nourrissant de débris cutanés sur les risques d'infection zoonotiques [21-23].

TULARÉMIE, FIÈVRE PAR MORSURE DE RAT ET PASTEURELLOSE

Les morsures de rongeurs peuvent transmettre plusieurs zoonoses bactériennes, dont la tularémie et la fièvre par morsure de rat [24, 25]. Plusieurs cas de tularémie ont été signalés aux États-Unis et dans d'autres pays suite à l'acquisition de chiens de prairie comme animaux de compagnie [24] ou, par exemple, à la suite d'une morsure par un écureuil sauvage adopté comme animal de compagnie [26]. Enfin plusieurs cas d'infection parfois sévère voire fatale à *Streptobacillus moniliformis* ont été signalés à la suite de morsure de NAC [25, 27]. Un cas très particulier de péritonite à *Pasteurella pneumotropica* est survenu chez un garçon de 8 ans en dialyse péritonéale dont le hamster avait certainement mordillé le tube de dialyse, l'enfant sortant le hamster la nuit pour le mettre avec lui dans son lit [28].

PSITTACOSE

Les oiseaux de volière, et tout particulièrement les psittacidés, ont souvent été associés à des cas sévères, parfois mortels de psittacose [29]. Cette infection sévit toujours à l'état latent dans les populations de psittacidés, tout particulièrement chez les oiseaux mis en vente dans les magasins spécialisés, la réactivation de leur infection étant liée à la forte densité d'oiseaux et au stress. Ainsi, une étude récente

réalisée à Salvador de Bahia, Brésil, a démontré qu'un peu plus de 10 % des psittacidés testés par amplification génique (PCR) étaient positifs pour *Chlamydia psittacii* avec une prévalence plus élevée (17,2 % ; 28/163) pour les oiseaux présents dans les magasins de vente comparée aux oiseaux de particuliers (3,4 % ; 5/148). Les deux facteurs de risque statistiquement significatifs étaient la densité d'oiseaux et l'hygiène des cages [30]. Un épisode épidémique de psittacose a eu lieu en France en 2008 (taux d'attaque de 38 % (33/86) chez les exposants) dans le val de Loire lors d'une exposition d'oiseaux de volière ayant attiré en une journée plus de 600 visiteurs et 83 exposants ainsi que 1 500 oiseaux [31].

ZOONOSES VIRALES : RAGE ET AUTRES *RHABDOVIRUS*, COWPOX, CML, GRIPPE

Plusieurs cas de rage ont été décrits chez des primates importés illégalement en France [32] et aux États-Unis dans les années 1960 [33] comme chez des marmousets adoptés comme animaux de compagnie dans le nord-est du Brésil [34]. Dans le cas des magots (macaques de Barbarie, *Macaca Sylvanus*) importés d'Algérie (et non du Maroc, comme indiqué par Gautret et *al.*, [32] en France en 1989 (Chomel, communication personnelle), il s'agissait en fait d'une rage vaccinale, ces animaux ayant été vaccinés avec une souche vivante atténuée de virus rabique (souche ERA) 43 et 28 jours respectivement avant le développement de signes cliniques. Un événement similaire avait aussi été signalé en Californie chez un marmouset importé illégalement du Pérou en février 1974 pour être gardé comme animal de compagnie [35]. Plusieurs incidents impliquant des lapins ou un cochon d'Inde gardés comme animaux de compagnie et pour certains d'entre eux ayant mordus leurs propriétaires ont été décrits dans l'État de New York, la souche de virus impliquée dans l'infection de 7 lapins et du cochon d'Inde étant une souche commune chez le raton laveur [36]. En France, une roussette d'Égypte importée de Belgique et vendue à un particulier à Bordeaux a développé des signes neurologiques deux mois plus tard à Nîmes. L'animal a été testé pour la présence de virus rabique. Une souche de virus Lagos bat a été identifiée. Cet épisode a engendré un traitement préventif antirabique pour plus de 130 personnes [37].

Parmi les autres infections virales que peuvent transmettre les NAC, il faut mentionner le virus de la Chorio-méningite lymphocytaire (CML) avec plusieurs contaminations humaines aux États-Unis et en Allemagne dans les années 1970 [38-42] et plus récemment en France [43]. Des cas graves ont été décrits après transplantation d'organes [44, 45], le donneur ayant été infecté par ce virus lors d'un contact avec un hamster vivant avec ce donneur. Un suivi épidémiologique a démontré un taux d'infection de 3 % chez les hamsters vendus dans une animalerie (pet store) d'où cet animal était originaire [44, 46]. Le problème majeur de ces infections virales est leur sévérité chez les transplantés, conduisant le plus souvent à une issue fatale (7 sur 8 sujets transplantés et contaminés étant décédés suite à leur infection) [45].

En Europe, la transmission du virus du cowpox est de plus en plus associée à une contamination d'origine féline, tout particulièrement en Grande-Bretagne [47]. Cependant plusieurs cas récents ont été décrits à la suite de contamination par des rats de compagnie en France [48, 49] et en Allemagne [50, 51]. Un autre poxvirus, le monkeypox, a été récemment introduit accidentellement d'Afrique de l'ouest en Amérique du Nord par l'importation de rongeurs destinés au marché des animaux de compagnie et a été à l'origine d'une épidémie chez les chiens de prairie gardés comme animaux de compagnie, provoquant une forte mortalité chez ces animaux pleinement réceptifs et étant à la source de plus de 60 infections humaines [52, 53]. Enfin, on doit signaler un cas d'hépatite E diagnostiqué en France chez le propriétaire d'un porcelet vietnamien de compagnie [54].

LEPTOSPIROSE

Quelques cas de leptospirose ont été diagnostiqué chez des propriétaires de rongeurs de compagnie (souris, rats) [55, 56]. Ainsi, un homme de 25 ans qui avait développé une forme aiguë de leptospirose avait deux rats de compagnie. La présence de leptospires chez ces rongeurs a été confirmée. L'enquête épidémiologique a démontré que ces rats venaient d'un animalier qui avait environ 70 rats et que ceux-ci avaient été infectés par des leptospires, le couple originel de rats ayant été trouvé sur place et « adopté » par l'éleveur [56].

ZOONOSES FUNGIQUES

Des infections mycosiques telles que la teigne sont aussi fréquemment décrites avec comme source des NAC, en particulier des hérissons nains africains [16].

INFECTIONS HUMAINES TRANSMISES AUX NAC

Lorsque l'on pense aux zoonoses, nous nous focalisons surtout sur la source de contamination humaine, mais l'homme peut aussi être la source d'infections animales. Ainsi, deux cas fatals d'herpes humain de type 1 ont été diagnostiqués chez des marmousets gardés comme animaux de compagnie au Japon, pour lesquels la contamination d'origine humaine semble la plus probable [57]. De même, en 2010 en Pennsylvanie, plusieurs furets ont contracté le virus de la grippe souche épidémique H1N1 de 2009 révélant ainsi l'infection de leurs propriétaires [58]. Des cas de tuberculose humaine à *Mycobacterium tuberculosis* ont aussi été décrits chez des psittacidés et bien sûr chez les primates ou autres animaux exotiques [59]. Ainsi, deux personnes ayant contractées la tuberculose et qui nourrissaient leur perroquet de bouche à bec lui ont transmis le bacille tuberculeux [60].

FERMES ÉDUCATIVES ET ZOONOSES

Un dernier aspect à ne pas négliger est l'engouement récent pour les fermes éducatives où les enfants viennent en contact direct avec les animaux de la ferme, en particulier les très jeunes animaux, et peuvent être exposés à des agents zoonotiques tels que *Escherichia coli* O157:H7 *Campylobacter*, *Coxiella burnetii* ou le virus de l'ecthyma [61]. La fréquence et la répétition de ces incidents a conduit les autorités sanitaires des États-Unis (CDC) à émettre des recommandations spéciales pour réduire les risques d'infection [62].

CONCLUSION

L'augmentation importante des populations d'animaux de compagnie autres que les chiens et les chats, en particulier des animaux exotiques, est à l'origine de l'émergence de cas de zoonoses, certaines rares (rage, monkeypox) ou plus fréquentes (salmonellose, psittacose, teigne). Les très jeunes enfants ainsi que les personnes âgées ou immunodéprimées sont les groupes à plus haut risque pour contracter des infections sévères voire létales. Si la plupart de ces infections sont relativement rares par rapport au nombre de foyers possédant ce type d'animaux, les risques n'en restent pas moins réels. Le respect simple des principes d'hygiène et un suivi médical et vétérinaire devraient être appliqués de façon systématique pour réduire un tel risque.

RÉFÉRENCES

[1] Bush ER, Baker SE, Macdonald DW. Global trade in exotic pets 2006-2012. Conserv Biol. 2014;28(3):663-76.

[2] Vermeulen P, Endenburg N, Lumeij JT. [Numbers of dogs, cats, birds, and exotic animals in veterinary practices in the Netherlands 1994-2005 and possible consequences for the veterinary curriculum]. Tijdschr Diergeneeskd. 2008; 133(18):760-3.

[3] Halsby KD, Walsh AL, Campbell C, Hewitt K, Morgan D. Healthy animals, healthy people: zoonosis risk from animal contact in pet shops, a systematic review of the literature. PLoS One. 2014;9(2):e89309.

[4] Roble GS, Gillespie V, Lipman NS. Infectious disease survey of *Mus musculus* from pet stores in New York City. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2012;51(1):37-41.

[5] Ward L. Salmonella perils of pet reptiles. Commun Dis Public Health. 2000; 3(1):2-3.

[6] Harris JR, Bergmire-Sweat D, Schlegel JH, Winpisinger KA, Klos RF, Perry C, Tauxe RV, Sotir MJ. Multistate outbreak of Salmonella infections associated with small turtle exposure, 2007-2008. Pediatrics. 2009 Nov;124(5):1388-94.

[7] Harris JR, Neil KP, Behravesh CB, Sotir MJ, Angulo FJ. Recent multistate outbreaks of human salmonella infections acquired from turtles: a continuing public health challenge. Clin Infect Dis. 2010;50(4):554-9.

[8] Mermin J, Hutwagner L, Vugia D, Shallow S, Daily P, Bender J, Koehler J, Marcus R, Angulo FJ ; Emerging Infections Program FoodNet Working Group. Reptiles, amphibians, and human Salmonella infection: a population-based, case-control study. Clin Infect Dis. 2004;38 Suppl 3:S253-61.

[9] Whitten T, Bender JB, Smith K, Leano F, Scheftel J. Reptile-Associated Salmonellosis in Minnesota, 1996-2011. Zoonoses Public Health. 2014 Jun 9.

[10] Meyer Sauteur PM, Relly C, Hug M, Wittenbrink MM, Berger C. Risk factors for invasive reptile-associated salmonellosis in children. Vector Borne Zoonotic Dis. 2013;13(6):419-21.

[11] Editorial team, Bertrand S, Rimhanen-Finne R, Weill FX, Rabsch W, Thornton L, Perevoscikovs J, van Pelt W, Heck M. Salmonella infections associated with reptiles: the current situation in Europe. Euro Surveill. 2008;12;13(24).

[12] Strohl P, Tilly B, Frémy S, Brisabois A, Guérin-Faublée V. Prevalence of Salmonella shedding in faeces by captive chelonians. Vet Rec. 2004;154(2):56-8.

[13] Pees M, Rabsch W, Plenz B, Fruth A, Prager R, Simon S, Schmidt V, Munch S, Braun P. Evidence for the transmission of Salmonella from reptiles to children in Germany, July 2010 to October 2011. Euro Surveill. 2013;14;18(46).

[14] Fuller CC, Jawahir SL, Leano FT, Bidol SA, Signs K, *et al.* A multi-state Salmonella Typhimurium outbreak associated with frozen vacuum-packed rodents used to feed snakes. Zoonoses Public Health. 2008;55(8-10):481-7.

[15] Swanson SJ, Snider C, Braden CR, Boxrud D *et al.* Multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Typhimurium associated with pet rodents. N. Engl. J. Med. 2007;356(1):21-8.

[16] Riley PY, Chomel BB. Hedgehog zoonoses. Emerg Infect Dis. 2005;11(1):1-5.

[17] Zehnder AM, Hawkins MG, Koski MA, Lifland B, *et al. Burkholderia pseudomallei* isolates in 2 pet iguanas, California, USA. Emerg Infect Dis. 2014;20(2):304-6.

[18] Boylan S. Zoonoses associated with fish. Vet Clin North Am Exot Anim Pract. 2011;14(3): 427-38.

[19] Lowry T, Smith SA. Aquatic zoonoses associated with food, bait, ornamental, and tropical fish. J Am Vet Med Assoc. 2007;231(6):876-80.

[20] Bonamonte D, De Vito D, Vestita M, Delvecchio S, Ranieri LD, Santantonio M, Angelini G. Aquarium-borne Mycobacterium marinum skin infection. Report of 15 cases and review of the literature. Eur J Dermatol. 2013;23(4):510-6.

[21] Verner-Jeffreys DW, Baker-Austin C, Pond MJ, Rimmer GS, Kerr R, Stone D, Griffin R, White P, Stinton N, Denham K, Leigh J, Jones N, Longshaw M, Feist SW. Zoonotic disease pathogens in fish used for pedicure. Emerg Infect Dis. 2012;18(6):1006-8.

[22] Sugimoto K, Frei R, Graber P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* foot infection after fish pedicure. Infection. 2013;41(5):1013-5.

[23] Veraldi S, Nazzaro G, Cuka E. *Staphylococcus aureus* infection of the feet following fish pedicure. Infection. 2014;42(5):925-6.

[24] Petersen JM, Schriefer ME, Carter LG, Zhou Y, Sealy T, *et al.* Laboratory analysis of tularemia in wild-trapped, commercially traded prairie dogs, Texas, 2002. Emerg Infect Dis. 2004; 10(3):419-25.

[25] Gaastra W, Boot R, Ho HT, Lipman LJ. Rat bite fever. Vet Microbiol. 2009;133(3):211-28.

[26] Magee JS, Steele RW, Kelly NR, Jacobs RF. Tularemia transmitted by a squirrel bite. Pediatr Infect Dis J. 1989;8(2):123-5.

[27] Shvartsblat S, Kochie M, Harber P, Howard J. Fatal rat bite fever in a pet shop employee. Am J Ind Med. 2004;45(4):357-60.

[28] Campos A, Taylor JH, Campbell M. Hamster bite peritonitis: *Pasteurella pneumotropica* peritonitis in a dialysis patient. Pediatr Nephrol. 2000;15(1-2):31-2.

[29] Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(1):7-25.

[30] Santos F, Leal DC, Raso TF, Souza BM, Cunha RM, Martinez VH, Barrouin-Melo SM, Franke CR. Risk factors associated with *Chlamydia psittaci* infection in psittacine birds. J Med Microbiol. 2014;63(3):458-63.

[31] Belchior E, Barataud D, Ollivier R, Capek I, Laroucau K, de Barbeyrac B, Hubert B. Psittacosis outbreak after participation in a bird fair, Western France, December 2008. Epidemiol Infect. 2011;139(10):1637-41.

[32] Gautret P, Blanton J, Dacheux L, Ribadeau-Dumas F, Brouqui P, Parola P, Esposito DH, Bourhy H. Rabies in nonhuman primates and potential for transmission to humans: a literature review and examination of selected French national data. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(5):e2863.

[33] Richardson JH, Humphrey GL. Imported rabies in nonhuman primates. Lab Anim Sci. 1971; 26: 1081-2.

[34] Favoretto SR, de Mattos CC, Morais NB, Alves Ara≤jo FA, de Mattos CA. Rabies in marmosets (*Callithrix jacchus*), Ceará, Brazil. Emerg Infect Dis. 2001;7(6):1062-5.

[35] Aaron E, Kamei I, Bayer EV, Emmons RW, Chin J () Probable vaccine-induced rabies in a pet marmoset — California. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 1975;24:99.

[36] Eidson M, Matthews SD, Willsey AL, Cherry B, Rudd RJ, Trimarchi CV. Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. J Am Vet Med Assoc. 2005;227(6):932-5.

[37] Moutou F, Pastoret PP. Why own an exotic pet? Rev Sci Tech. 2010;29(2): 351-8.

[38] Hirsch MS, Moellering RC Jr, Pope HG, Poskanzer DC. Lymphocytic-choriomeningitis-virus infection traced to a pet hamster. N Engl J Med. 1974;291(12):610-2.

[39] Ackermann R, Stille W, Blumenthal W, Helm EB, Keller K, Baldus O. [Syrian hamsters as vectors of lymphocytic choriomeningitis]. Dtsch Med Wochenschr. 1972;97(45):1725-31.

[40] Gregg MB. Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States of America. Bull World Health Organ. 1975;52(4-6):549-53.

[41] Deibel R, Woodall JP, Decher WJ, Schryver GD. Lymphocytic choriomeningitis virus in man. Serologic evidence of association with pet hamsters. JAMA. 1975;232(5):501-4.

[42] Maetz HM, Sellers CA, Bailey WC, Hardy GE Jr. Lymphocytic choriomeningitis from pet hamster exposure: a local public health experience. Am J Public Health. 1976;66(11):1082-5.

[43] Rousseau MC, Saron MF, Brouqui P, Bourgeade A. Lymphocytic choriomeningitis virus in southern France: four case reports and a review of the literature. Eur J Epidemiol. 1997; 13(7):817-23.

[44] Amman BR, Pavlin BI, Albariño CG, Comer JA, Erickson BR, *et al.* Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. Emerg Infect Dis. 2007;13(5):719-25.

[45] Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, *et al.* LCMV in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. N Engl. J Med. 2006;354(21):2235-49.

[46] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with rodents. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54(30):747-9.

[47] Vorou RM, Papavassiliou VG, Pierroutsakos IN. Cowpox virus infection: an emerging health threat. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(2):153-6.

[48] Ninove L, Domart Y, Vervel C, Voinot C, Salez N, Raoult D, Meyer H, Capek I, Zandotti C, Charrel RN. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. Emerg Infect Dis. 2009;15(5):781-4.

[49] Ducournau C, Ferrier-Rembert A, Ferraris O, Joffre A, Favier AL, *et al.* Concomitant human infections with 2 cowpox virus strains in related cases, France, 2011. Emerg Infect Dis. 2013; 19(12):1996-9.

[50] Campe H, Zimmermann P, Glos K, Bayer M, Bergemann H, Dreweck C, *et al.* Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany. Emerg Infect Dis. 2009;15(5):777-80.

[51] Vogel S, Sárdy M, Glos K, Korting HC, Ruzicka T, Wollenberg A. The Munich outbreak of cutaneous cowpox infection: transmission by infected pet rats. Acta Derm Venereol. 2012; 92(2):126-31.

[52] Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, *et al.* The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. N Engl J Med. 2004;350(4):342-50.

[53] Kile JC, Fleischauer AT, Beard B, Kuehnert MJ, Kanwal RS, Pontones P, *et al.* Transmission of monkeypox among persons exposed to infected prairie dogs in Indiana in 2003. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(11):1022-5.

[54] Renou C, Cadranel JF, Bourlière M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, Carenco P, *et al.* Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. Emerg Infect Dis. 2007; 13(7):1094-6.

[55] Friedmann CT, Spiegel EL, Aaron E, McIntyre R. Leptospirosis ballum contracted from pet mice. Calif Med. 1973 Jun;118(6):51-2.

[56] Gaudie CM, Featherstone CA, Phillips WS, McNaught R, Rhodes PM, Errington J, Fearnley C, Fenner JS, Pritchard GC. Human *Leptospira interrogans* serogroup *icterohaemorrhagiae* infection (Weil's disease) acquired from pet rats. Vet Rec.2008;163(20):599-601.

[57] Imura K, Chambers JK, Uchida K, Nomura S, Suzuki S, Nakayama H, Miwa Y. Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Two Pet Marmosets in Japan. J Vet Med Sci. 2014 Sep 11. [Epub ahead of print]

[58] Campagnolo ER, Moll ME, Tuhacek K, Simeone AJ, Miller WS, Waller KO, Simwale O, Rankin JT, Ostroff SM. Concurrent 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in ferrets and in a community in Pennsylvania. Zoonoses Public Health. 2013;60(2):117-24.

[59] Ghodbane R, Drancourt M. Non-human sources of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb). 2013;93(6):589-95.

[60] Peters M, Prodinger WM, Gümmer H, Hotzel H, Möbius P, Moser I. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a blue-fronted amazon parrot (*Amazona aestiva aestiva*).Vet Microbiol. 2007; 122(3-4):381-3.

[61] Stirling J, Griffith M, Dooley JS, Goldsmith CE, Loughrey A, Lowery CJ, *et al.* Zoonoses associated with petting farms and open zoos. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008;8(1):85-92.

[62] Dunn JR, National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV) ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Compendium of measures to prevent disease associated with animals in public settings, 2011: National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. MMWR Recomm. Rep. 2011;60(RR-04):1-24.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1453-1471, séance du 9 octobre 2014

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance inter-académique du jeudi 9 octobre 2014

Co-Présidence de M. Yves Logeais, *président de l'Académie nationale de médecine et de M. Jean Kahn, président de l'Académie vétérinaire de France*

ORDRE DU JOUR

« Faune sauvage et santé publique »

Accueil par le Pr Logeais et par le Dr Kahn, présentation et intérêt de la séance.

Communications

Importance de l'implication de la faune sauvage dans les zoonoses émergentes ou résurgentes par Jeanne Brugère-Picoux.

Chauves-souris et virus par François Rodhain.

Brucellose, tuberculose et autres zoonoses bactériennes par Jean-Roch Gaillet.

Fasciolose, trichinellose et autres zoonoses parasitaires par René Houin.

Risques sanitaires liés aux nouveaux animaux de compagnie d'origine sauvage par Bruno Chomel et Henri-Jean Boulouis.

Recommandations face aux risques évoqués par Patrick Choutet.

Conclusion : Président Yves Logeais et Président Jean Kahn.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1453-1471, séance du 14 octobre 2014

Séance du mardi 14 octobre 2014

Présidence de M. Yves Logeais, *président*

ORDRE DU JOUR

Conférence invitée

La physique quantique par Serge Haroche (Prix Nobel de physique 2012)

Séance dédiée aux addictions

Organisateur : Michel Lejoyeux

Introduction et évolution des critères diagnostiques de dépendance dans les classifications américaines et mondiales. Place des dépendances comportementales par Michel Lejoyeux (Addictologie et Psychiatrie, Hôpital Bichat, Paris)

Communications

Comment le cerveau motive le comportement : du circuit de la récompense au système des valeurs par Mathias Pessiglione (Fondements biologiques, psychologiques et computationnels de la motivation, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière — Inserm UMR 975, CNRS UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie, Paris)

Addictions comportementales dans la maladie de Parkinson par Jean-Christophe Corvol (UPMC Université Paris 6, INSERM UMRS 1127 CIC 1422, CNRS UMR 7225, AP-HP, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département des maladies du système nerveux, Paris)

Addiction aux jeux d'argent : apport des neurosciences et de la neuroimagerie par Guillaume Sescousse (Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, Pays-Bas)

Présentation d'ouvrage

Les internes racontent... la salle de garde. Soixante-dix ans de souvenirs hospitaliers. Recueil de témoignages sous la direction de Jean-Pierre Brunet. Paris : Éditions de l'AIHP, 2013. *Présentation faite par Yves Chapuis.*

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès

— **survenu à Tours (Indre et Loire) le 25 août 2014 du Professeur Pierre Delaveau, membre titulaire dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques.**

Notre confrère, le Professeur Pierre Delaveau est décédé à Tours le 25 août 2014, à l'âge de 93 ans.

Né en 1921 à Charenton-le-Pont, il avait fait ses études à la Faculté de Pharmacie de Paris et fut successivement pharmacien, licencié ès sciences (en 1944), docteur en pharmacie (1953), et docteur en sciences naturelles (1967). Diplômé de sérologie et d'hématologie, il devint docteur en médecine (1954).

Il a été interne en pharmacie des hôpitaux (1943), assistant de pharmacologie, biologiste de l'hôpital Foch et chargé de recherche à l'INRA.

Reçu à l'agrégation de pharmacie (1958), il enseigna la botanique à Rouen, puis à Paris. En 1977, il fut nommé professeur de pharmacie et biologie à l'Université René Descartes.

Son œuvre scientifique est marquée de plus de 150 publications originales, de nombreuses revues et mises au point, et à l'étranger de nombreux congrès et missions.

Il avait été élu membre de notre académie dans la section des sciences pharmaceutiques en 1991.

Il a participé à nombre d'ouvrages et films d'enseignement avec une prédilection pour les plantes médicinales. Il a porté beaucoup d'intérêt à la terminologie médicale, publié un *dictionnaire des sciences pharmaceutiques* (1997) et apporté une contribution active à la Commission du *Dictionnaire de l'Académie de médecine*.

Il était chevalier de la Légion d'honneur, officier dans l'Ordre du mérite.

Pierre Delaveau laisse le souvenir d'un esprit distingué et d'un homme courtois. Ces dernières années, il s'était retiré à Tours et l'Académie lui avait initialement manqué.

Ses obsèques ont été célébrées à l'église du Christ Roi à Tours le 29 août et l'inhumation eut lieu à Chinon. Une cérémonie du souvenir a été donnée à Paris en l'église Saint Etienne du Monts, le 17 septembre.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

— **survenu à Paris le 13 septembre 2014 du Professeur Jean Natali, membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

J'ai le regret d'annoncer le décès de notre confrère le Professeur Jean Natali, survenu à Paris le 3 septembre 2014 à l'âge de 92 ans.

Après des études médicales à la Faculté de Médecine de Paris (1940-1947), il fut nommé à l'Internat de Paris en 1947, fréquenta de brillants services de chirurgie, parmi lesquels 2 conserveront pour lui un souvenir particulier : ceux des Professeurs Henri Mondor et André Sicard (....).

Nommé médaille d'or de l'Internat en 1952, il choisit les services d'André Sicard et de Jean Mathey.

Très tôt, il avait été attiré par la chirurgie vasculaire et c'est à cette discipline qu'il consacra toute sa carrière. Il fit sa thèse (en 1952) sur la *« chirurgie de la bifurcation aortique »*.

Grand travailleur, il franchit toutes les étapes, nommé chirurgien des Hôpitaux (1957) puis agrégé (1961), professeur des universités et chef de service à l'Hôpital Lariboisière (1965-1970), puis à la Pitié-Salpêtrière (1970-1987) dans le service qui avait été celui de son maître, Henri Mondor.

Il a effectué plus de 250 publications sur des sujets vasculaires et publié plusieurs ouvrages consacrés à la discipline en général, et en particulier aux artériopathies des membres inférieurs (athéromateuses ou non) et à la chirurgie des carotides.

Elu membre titulaire de l'Académie de médecine en 1993, il a présenté plusieurs lectures à notre tribune sur, les anévrismes de l'aorte abdominale rompus ou non, les lésions vasculaires iatrogènes, les substituts aorto-iliaques et les sténoses carotidiennes.

Tout au long de 21 années d'activité académique, il a fait preuve d'une assiduité sans défaut aux séances plénières ainsi qu'à celles de la 2ème Division, qu'il animait avec pertinence.

Il rédigea une nécrologie élogieuse et brillante du regretté Maurice Cara (2011).

Il était aussi membre de l'Académie de chirurgie dont il avait été président.

L'importance de son activité lui valut d'importantes responsabilités : président du Collège Français de chirurgie vasculaire pendant 11 ans (1977-1988), il a donné de nombreuses conférences en France et à l'étranger. Il était membre d'honneur de la Société Internationale d'Angeiologie, ainsi que de la British Society of Vascular Surgery.

Jean Natali était officier dans l'ordre de la Légion d'Honneur.

On ne saurait passer sous silence les qualités de l'homme, son dynamisme, son activité multiforme qui s'est prolongée en dépit de son âge jusqu'aux toutes dernières années de son existence, l'étendue de sa culture, son goût pour les voyages, la fidélité de son amitié.

La cérémonie religieuse a été célébrée en l'Eglise Saint-Augustin le 19 septembre, en présence d'une assistance nombreuse et recueillie.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

— **survenu à Paris le 7 août 2014 du Professeur Guy Blaudin de Thé, membre titulaire dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie.**

J'ai le regret de vous faire part du décès de notre confrère le Professeur Guy Blaudin de Thé, décédé à Paris le 7 août 2014 à l'âge de 84 ans.

Né à Marseille le 5 avril 1930, il y fait ses études et obtient son doctorat en médecine. Puis en 1960, un doctorat d'Etat ès Sciences à la Sorbonne et rejoint alors l'Institut de Recherche du CNRS à Villejuif, où il découvrira et décrira les corps nucléaires des cellules cancéreuses.

En 1961, il effectue un stage aux Etats Unis à la Duke University, puis à l'Institut National du Cancer à Bethesda, où il étudie l'ultra structure des leucémies aviaires et murines.

De retour en France, l'essentiel de sa carrière se déroule à l'Institut Pasteur où il devient Professeur et Directeur de l'Unité des virus oncogènes et des tumeurs. Il est aussi directeur de recherche au CNRS.

Il crée, en 1965, l'Institut international de Recherche sur le cancer. Une étude épidémiologique majeure portant sur 42 000 enfants ougandais permet d'affirmer le rôle du virus EBV dans le lymphome de Burkitt. Elle fera l'objet d'une thèse de doctorat ès sciences en Sorbonne sous la direction d'André Lwoff, prix Nobel, dont les résultats furent publiés dans Nature avec les honneurs de la page de couverture.

Le Professeur de Thé devait développer une étroite collaboration avec le Professeur ZENG, de l'Institut de virologie de Pékin. Ses travaux ont suscité au Congrès de Tokyo en mai 2000 la création de l'Inter Academic Medical Panel (IAMP), dont il fut fait vice-président et qui regroupe ce jour 65 Académies de Médecine et de Sciences.

Ses travaux comportent plus de 520 publications scientifiques et 3 ouvrages. Ils ont permis de démontrer l'origine virale de 3 cancers :

- Outre le rôle du virus EBV dans le lymphome de Burkitt chez l'enfant africain déjà cité, et son rôle aussi dans le cancer du rhino-pharynx fréquent dans le sud de la Chine,
- certains facteurs de l'alimentation du jeune âge, et un facteur génétique intra-familial encore à l'étude.

- On lui doit aussi la mise en évidence du rôle du virus HTLV dans le syndrome de para parésie spasmodique tropicale, voisin de la SEP, fréquent en Afrique sub-saharienne.

Ces travaux ont, comme on le voit, permis de reconsidérer l'origine de certains cancers et lui ont valu une grande notoriété internationale :

— Professeur invité puis senior lecturer à l'Université de Harvard, de 1985 à 1995.
— Professeur à l'Académie de médecine Préventive de la République populaire de Chine

Titulaire de nombreux prix scientifiques : de l'Académie des Sciences, du Collège de France, de l'Institut des Sciences de la Santé.
Membre de la 4e Division de l'Académie de médecine, il a assuré plusieurs lectures portant sur les virus oncogènes, le VIH, l'herpès virus, la radio-protection vis-à-vis de l'énergie nucléaire et la thérapie génique
Membre correspondant de l'Académie des Sciences
Membre associé étranger de l'Institut de Médecine de l'Académie des Sciences des États-Unis.

Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'ordre National du mérite

La cérémonie religieuse a été célébrée le 11 août en l'église de Puyricard (Bouches du Rhône) et une messe à Paris en l'église de St Louis en L'Isle le 19 septembre.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La secrétaire d'État chargée de la famille, des personnes âgées et de l'autonomie remercie, par lettre du 26 juin 2014, pour l'envoi des informations sur *« l'Assistance médicale à la procréation et la Gestation pour autrui »*.

Le Président de la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires remercie pour l'envoi du communiqué de presse relatif au financement de dispositifs « anti-ondes ».

La ministre des droits des femmes, de la ville, de la jeunesse et des sports remercie, par lettre du 30 juin 2014 sous la signature de sa cheffe de cabinet Anne Rubinstein, pour l'envoi des informations sur *« l'Assistance médicale à la procréation et la Gestation pour autrui »*.

Le ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche remercie, par lettre du 1er juillet 2014 sous la signature de son chef adjoint de cabinet Thierry Marchal-Beck, pour l'envoi du rapport sur *« La prévention en santé chez les adolescents »*.

M. Erwann Binet, Député de l'Isère, Vice-président du Conseil général de l'Isère, remercie pour l'envoi des informations sur *« l'Assistance médicale à la procréation et la Gestation pour autrui »*.

Le ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche remercie, par lettre du 22 juillet 2014 sous la signature de son chef de cabinet Alexander Grimaud, pour l'envoi du communiqué *« Vieillissement et chutes »*.

Le ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche remercie, par lettre du 29 juillet 2014 sous la signature de son chef de cabinet Alexander Grimaud, pour l'envoi du rapport sur *« les anticoagulants oraux directs (AOD) »*.

La Garde des Sceaux, ministre de la justice, informe que le courrier de l'Académie concernant la proposition de règlement européen relative à la protection des données personnelles et plus précisément l'utilisation des données personnelles dans le domaine de la recherche, a retenu toute son attention.

Le Dr Jean-François Rault, Président de la Section santé publique et démographie médicale du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport sur *« La prévention en santé chez les adolescents »*.

Le Dr Jean Lavaud, Président du Comité national de l'Enfance, remercie pour l'envoi des informations sur *« l'Assistance médicale à la procréation et la Gestation pour autrui »*.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Paul Siffert, de l'European Materials Research Society, informe de l'organisation dans le cadre de l'UNESCO d'une réunion sur la nanomédecine qui se tiendra le 27 novembre prochain à Paris (UNESCO) ou à Strasbourg (Parlement Européen) et demande à l'Académie d'y participer activement.

Le Pr Edwin Milgrom a accepté de prononcer une allocution de bienvenue et de participer aux débats.

Les Prs Henri Lôo et Jean-Pierre Olié sollicitent le parrainage de l'Académie pour le prochain Congrès de l'Encéphale prévu à Paris les 21, 22 et 23 janvier 2015.

Parrainage accordé.

Le Pharmacien en chef F. Dorandeu sollicite le parrainage de l'Académie pour la journée qu'il organise à l'Ecole du Val-de-Grâce le mercredi 23 septembre 2015 pour commémorer le centenaire des premières utilisations d'armes chimiques.

Parrainage accordé.

M^me^ Michèle Lenoir-Salfati, Sous-directrice des Ressources humaines du Système de santé du ministère des affaires sociales et de la santé, sollicite l'avis de

l'Académie sur le projet de décret relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier de bloc opératoire ainsi que les deux projets d'arrêté l'accompagnant.

Avis du Pr Iradj Gandjbakhch, président de la commission 9 (Chirurgie — Anesthésiologie — Réanimation — Urgences) et réponse du Secrétaire perpétuel indiquant que l'Académie n'a aucune observation à formuler.

L'Association pour la Promotion des personnes Sourdes, Aveugles et sourda-veugles, sollicite l'avis de l'Académie sur la définition de l' « acte médical ».

Demande transmise au Pr Paul Vert, président de la commission 13 (Handicaps).

M. Bernard Bigot, administrateur général du CEA, sollicite l'avis de l'Académie sur la possibilité d'effectuer des travaux dans le site de Vaujours préalablement occupé par le CEA.

Lettre transmise aux Prs André Aurengo et Michel Aubier.
Lettre du Secrétaire perpétuel demandant un délai supplémentaire d'un mois pour la réponse.

La FEAM demande à l'Académie nationale de médecine de répondre à un questionnaire concernant la législation en France réglant l'étendue du consentement des malades pour l'utilisation en recherche des données personnelles.

Le questionnaire a été envoyé à M^me^ Claudine Esper qui a rédigé une réponse envoyée à la FEAM.

Le Pr Jean-Paul Laplace demande à être remplacé dans son rôle d'expert au Comité One Health de la Fédération européenne des Académies de Médecine.

Demande acceptée. Il sera remplacé par Marc Girard.

Le Dr Dominique Frachon adresse des procès-verbaux de constats relatifs à la pratique de l'aromathérapie et à la fabrication et la commercialisation des médicaments illicites qui permettent sa mise en œuvre.

Documents transmis au Pr Jean-Paul Tillement, président de la commission 2 (Thérapeutique — Médicament et pharmacologie — Toxicologie), pour suite éventuelle à donner.

Le Pr Alain Carpentier demande au secrétaire perpétuel de lui suggérer le nom d'un candidat au Prix de la Fondation Warren Alpert.

Le Secrétaire perpétuel a donné les noms d'Alain Fischer et Michel Haïssaguerre.

Le Pr Henri Brugère, Président du Groupe de Concertation entre Académies des sciences de la vie et de la santé, informe de la rédaction de nouveaux statuts du GCASVS et de son souhaite de voir l'Académie nationale de médecine participer à ce groupe.

Le Président et le Secrétaire Perpétuel ont cosigné une lettre informant le Pr Brugère que l'Académie de médecine ne souhaitait pas participer à ce groupe de concertations vu le nombre important de contacts déjà existant avec les autres académies.

Conformément à l'article 3 du règlement, le Conseil d'administration propose l'accession à l'éméritat du Pr Francis Galibert, membre titulaire dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques.

L'éméritat sera proposé au vote de l'Assemblée.

Conformément à l'article 3 du règlement, le Conseil d'administration propose l'accession à l'éméritat du Pr Claude-Pierre Giudicelli, membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

L'éméritat sera proposé au vote de l'Assemblée.

Conformément à l'article 4-II du règlement, l'honorariat est attribué au Pr Hélène Sancho-Garnier, membre correspondant dans la 4e division, section hygiène et épidémiologie.

Enregistré.

Le Pr Bruno Vellas (Toulouse), membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Enregistré.

Le Pr Alain Serrie (Paris), membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Enregistré.

Le Pr André Chays (Reims) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Enregistré.

Le Pr Élias Hurtado Hoyo (Buenos Aires) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Enregistré.

Le Pr Niki Agnanti (Ioannina — Grèce) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Enregistré.

Le Pr Jean-Louis Michaux (Kraainem), membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, renouvelle sa candidature à une place de membre associé étranger dans cette même division.

Enregistré.

Le Pr Adrien Lokrou (Abidjan) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Enregistré.

Le Pr Christian Géraut (Nantes), membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Enregistré.

Le Pr Bertrand Ludes (Strasbourg), membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Enregistré.

Le Pr Bruno Falissard (Paris), membre correspondant dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Enregistré.

Le Pr Serge Brion remercie l'Académie de lui avoir attribué sa Grande médaille.

Le Médecin général Henri Julien remercie pour son élection au titre de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Amar Aïlem (Alger) remercie pour son élection au titre de membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Parution au Journal officiel

— du décret du 23 juin 2014 portant approbation de l'élection de M. Bernard Nordlinger en qualité de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales ;

— du décret du 23 juin 2014 portant approbation de l'élection de Mme Claudine Bergoignan-Esper en qualité de membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres ;

— du décret du 27 juin 2014 portant approbation de l'élection de M. Yves Juillet en qualité de membre titulaire dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie ;

— du décret du 7 juillet 2014 portant approbation de l'élection de M. Philippe Bouchard en qualité de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales ;

— du décret du 30 juillet 2014 portant approbation de l'élection de Mme Dominique Lecomte en qualité de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques ;

— du décret du 31 juillet 2014 portant approbation de l'élection de M. Guy Vallancien en qualité de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1453-1471, séance du 21 octobre 2014

Séance du mardi 21 octobre 2014

Présidence de M. Yves Logeais, *président*

ORDRE DU JOUR

Vote

Eméritat de M. Francis Galibert, membre titulaire dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques.

Éméritat de M. Claude-Pierre Giudicelli, membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

Séance thématique
« L'assistance circulatoire »
Organisateur : Alain Pavie

Communications

Place de l'assistance circulatoire dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par Michel Komajda (Cardiologie médicale, GH Pitié-Salpêtrière).

ECMO (Oxygénation par membrane extra-corporelle) : rupture ou continuité par Alain Pavie (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, Institut de cardiologie, GH Pitié-Salpêtrière).

Transplantation cardiaque ou assistance circulatoire, vrai ou faux débat par Pascal Leprince (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, Institut de cardiologie, GH Pitié-Salpêtrière).

Assistance circulatoire prolongée. Retour à domicile et qualité de vie par Jean-Noël Trochu (Clinique cardiologique et des maladies vasculaires, Institut du thorax, CHU de Nantes).

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1453-1471, séance du 21 octobre 2014

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès

— survenu à Versailles (Yvelines) le 7 juillet 2014 du Docteur Philippe Guran, membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres.

Né le 17 février 1925 à Neuilly-sur-Seine, le docteur Philippe Guran appartenait à une fratrie de 4 enfants et son père, ancien interne, était chirurgien.

Il avait fait ses études à la Faculté de médecine de Paris au cours de la guerre de 1939-1945.

Il fut nommé à l'internat de la Région de Paris, puis de Paris (1950) et s'orienta dès lors vers la médecine pédiatrique. Il se forma dans de nombreux services reconnus, conservant un attachement particulier à ses maîtres Julien Marie et Robert Laplane, ainsi qu'à Pierre Bourgeois qui avait été son directeur de thèse.

Après un clinicat chez Cathala, il s'installa en clientèle à Versailles et exerçât à mi-temps au CHR.

Nommé chef du service de pédiatrie du CHR de Versailles (1971), à temps partiel (1971) puis à temps plein (1985), il s'attacha à développer l'aspect médico-psycho-pédagogique (1976), créant des consultations spécialisées, un hôpital de jour, une hospitalisation des parents, puis une Unité de soins pour prématurés.

Titulaire du certificat de bactériologie de l'Institut Pasteur, d'un certificat de pharmacologie clinique, il s'impliqua fortement dans les diverses maladies infectieuses qui fleurissaient à l'époque, la pédiatrie sociale, la scolarité et le handicap.

Il eut ainsi 40 années d'exercice pédiatrique varié et une riche activité d'enseignement dans les écoles d'infirmières et de puéricultrices, au cours desquelles il effectua 70 publications, de nombreuses communications et dirigea de nombreuses thèses.

Il reçut les médailles d'honneur du CHR, de la Ville de Versailles et du département des Yvelines.

Membre correspondant de notre Compagnie depuis 1990, il a présenté plusieurs lectures et appartenu à plusieurs groupes de travail.

Membre, puis vice-président de la Société française de pédiatrie, membre du Conseil de l'Ordre des Yvelines, administrateur du Centre hospitalier de Versailles, chevalier de l'Ordre national du mérite,

Le docteur Philippe Guran est décédé à son domicile de Versailles, le 7 juillet 2014. Il était âgé de 89 ans. La cérémonie religieuse a été célébrée le 11 juillet en l'église Notre-Dame de Versailles.

À sa mémoire, je vous propose de marquer une minute de silence.

— **survenu à Palaiseau (Essonne) le 28 juillet 2014 du Professeur Alain Rérat, membre titulaire dans la 4e division, section des sciences vétérinaires.**

Notre confrère le Professeur Alain Rérat, est décédé à Palaiseau le 28 juillet 2014. Né le 16 juillet 1926 à Nancy, il était âgé de 88 ans. Il était membre de la 4e Division, section sciences vétérinaires.

Au terme de ses études secondaires, il fut Lauréat du concours général en Sciences Naturelles, discipline vers laquelle il était très attiré. Admis à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, il passa une thèse de docteur vétérinaire, un certificat de physiologie, puis un Doctorat ès sciences.

Sa carrière a été celle d'un chercheur, d'abord au laboratoire de physiologie d'Alfort, où il fut successivement assistant, chargé de recherche, et maître de conférence, puis au CNRS, et plus tard à l'INRA en tant que directeur de la station de recherche consacrée à l'élevage des porcs, et chef du Département de la Nutrition, directeur du Centre national de recherches zootechniques. Il étudie la physiologie de la digestion et l'hygiène alimentaire, le métabolisme digestif, la fonction pancréatique et les OGM.

Il était auteur de 350 publications scientifiques et d'un ouvrage traitant de la *production alimentaire mondiale et de l'environnement.*

Il était membre de notre Compagnie depuis 1987, y donnant plusieurs lectures sur la digestion, les OGM et l'ESB (encéphalite spongiforme bovine), en collaboration avec l'Académie vétérinaire et l'Académie d'agriculture auxquelles il appartenait.

Il était membre de l'Académie Royale espagnole des Sciences vétérinaires. Il avait reçu le prix de la Fédération Européenne des Sociétés de nutrition et à l'ONU, un diplôme d'honneur pour ses travaux portant sur la nutrition animale.

Il était membre du bureau de l'IUNS (Internat Union of Nutritional Sciences), avait enseigné dans plusieurs pays étrangers (Argentine, Québec, Espagne, Portugal), participé à de nombreuses réunions internationales.

Alain Rérat était Officier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur, dans l'Ordre National du mérite et dans l'Ordre du mérite agricole.

Ses obsèques ont été célébrées en l'Église Saint Martin de Palaiseau, le 1er août et l'inhumation effectuée au cimetière de la ville.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

— **survenu à Uzès (Gard) du Professeur Alain Grémy, membre correspondant dans la 4e division, section hygiène et épidémiologie.**

J'ai le regret de vous faire part du décès de notre confrère, le Professeur François Grémy, survenu en son domicile à Uzès (Gard), le 22 juillet 2014.

Né en 1929 à Neuilly-sur-Seine, il fit ses études médicales à Paris, y fut nommé à l'internat. Il marqua très tôt son inclination pour les sciences et obtint une

licence de Sciences Physiques, suivie d'un DES de statistiques, et une agrégation de biophysique médicale (1958).

Professeur de biostatistique, informatique médicale et épidémiologie (1971), puis de Santé Publique, il fut nommé chef de service à la Salpêtrière, fonda la 1ère unité de recherche INSERM dédiée à **l'informatique médicale**, étiquette dont il était le père. Il est considéré comme le créateur de la discipline en France et aussi reconnu comme tel à l'étranger, en tant que fondateur et président de l'Association Internationale d'information médicale. Il appartenait aussi aux sociétés américaine et japonaise correspondantes.

Il était membre du Haut Comité de Santé Publique, du Conseil scientifique du PMSI, et du *Groupe des 5 sages* qui, à la fin des années 80, ont inspiré la politique de la Santé publique et la loi anti-tabac et anti-alcool (loi Evin), membre du CNU, président de la Commission de santé publique à l'INSERM.

Après 30 années de vie médicale à Paris (1954-1983), il enseigna à la Faculté de médecine de Montpellier (1984-1999) et, à son dernier poste, fut nommé chef du département d'Information médicale à l'IGR de Villejuif (1998).

A l'Académie de médecine, où il avait été élu correspondant en 2003 dans la 4e Division, il a présenté plusieurs lectures sur l'immunodéficience humaine, les facteurs de risque du cancer de la vessie et l'espérance de vie en santé. En 2006, il retira sa candidature au siège de titulaire, soucieux d'éviter ce qu'il appela « *le tsunami de l'éméritat automatique* ».

Il était officier de la Légion d'honneur.

Ses obsèques ont été célébrées en la Cathédrale d'Uzès le 25 juillet 2014.

À sa mémoire, je vous propose d'observer une minute de silence.

DÉCLARATION DE VACANCES

— **Le Président déclare vacantes :**

— une place de membre titulaire dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie, à la suite du décès du Pr Guy de THE ;

— sept places de membres correspondants :

— une place dans la 1ère division, à la suite de l'élection au titre de membre titulaire du Pr Philippe Bouchard ;

— deux places dans la 2e division, à la suite de l'élection au titre de membre titulaire des Prs Bernard Nordlinger et Guy Vallancien ;

— une place dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite de l'élection au titre de membre titulaire du Pr Dominique Lecomte ;

— deux places dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologie, une place à la suite de l'élection au titre de membre

titulaire du Dr Yves JUILLET et une place à la suite du passage à l'honorariat du Pr François RODHAIN ;

— une place dans la 4e division, section médecine sociale, à la suite de l'élection au titre de membre titulaire de Mme Claudine BERGOIGNAN-ESPER.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Éric VIVIER (Marseille), membre correspondant dans la 4e division, section des sciences vétérinaires, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Le Pr Laurent MANDELBROT (Colombes) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Jean MARSAC (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

CRÉATION DE GROUPES DE TRAVAIL

Proposition de création d'un groupe de travail intitulé « Maladies non transmissibles, soutien au programme de l'ONU », présidé par Gérard DUBOIS et rattaché à la commission VI.

Cette proposition a été votée à l'unanimité.

Proposition de création d'un groupe de travail intitulé « Burn-out et risques psychosociaux », présidé par Jean-Pierre OLIÉ et rattaché à la commission V.

Cette proposition a été votée à l'unanimité.

ÉMÉRITAT

M. Francis GALIBERT, membre titulaire dans la 3e division, section des sciences pharmaceutiques, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Claude-Pierre GIUDICELLI, membre titulaire dans la 4e division, section médecine sociale et membres libres, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 7, 1453-1471, séance du 28 octobre 2014

Séance du mardi 28 octobre 2014

Présidence de M. Yves Logeais, *président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Jacques Polonovski (1920-2013) par Étienne-Émile Baulieu.

Présentation et vote du rapport

À propos du projet de loi relatif à la santé. Remarques de l'Académie nationale de médecine par Michel Huguier

Communications

Fibrose pulmonaire idiopathique : progrès étiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques par Jean-François Cordier (Centre de référence des maladies pulmonaires rares, Service de Pneumologie, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Louis Pradel, Université Lyon 1, UMR754, 69677 Lyon Bron)

Autisme de l'enfant : clinique des handicaps et arguments pour une intervention précoce par Catherine Barthélémy (Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, CHU de Tours — Inserm U930, Tours)

Informations

Numerus clausus et démographie médicale en France par Michel Huguier (Membre de l'Académie nationale de médecine) et Patrick Romestaing (Vice-Président du Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM). Représentant le CNOM à l'Observatoire National des Professions de Santé. Responsable de l'Observatoire européen de démographie médicale).

Pour une implication de la psychiatrie dans le débat sur la souffrance psychologique au travail par Patrick Légeron (Hôpital Sainte-Anne, Cabinet de conseil Stimulus, Paris).

Présentation d'ouvrage

Caroline de Costa, Francesca Miller, Préface du Pr Jacques Battin. Sarah Bernhardt et le Docteur Pozzi. Éditions Glyphe, 2013. *Présentation faite par Gilles Crépin.*

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès

— **survenu à Paris le 10 octobre 2014 du Professeur Gabriel Richet, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.**

Le professeur Gabriel Richet est décédé à Paris vendredi 10 octobre à l'âge de 97 ans.

Né à Paris le 20 décembre 1916, il appartenait à la 4e génération d'une illustre famille de médecins, professeurs à la Faculté de Médecine de Paris. Son grand-père, Charles Richet, avait reçu le Prix Nobel en 1913 pour la découverte de l'anaphylaxie.

Gabriel Richet avait été élève des Lycées Montaigne et Louis Le Grand. En 1939, à 23 ans, il est reçu à l'internat, puis c'est le début de la 2e guerre mondiale. Il est mobilisé et fait quelque temps prisonnier.

De retour à Paris, sa famille qui est très active dans la Résistance est déportée.

Dès la Libération, il s'engage dans l'armée Leclerc, est bientôt médecin des commandos de France, 2 fois blessé, 3 fois cité, il est décoré de la Légion d'honneur en 1945 par le Général de Gaulle.

Après la guerre, il rejoint le service de Louis Pasteur Valléry-Radot, y rencontre Jean Hamburger avec lequel il crée en 1950 le 1er service français de néphrologie. Il y demeure pendant 10 ans, introduit le rein artificiel, participe en 1952 à la 1ère allogreffe rénale, effectue de nombreux travaux qui ouvrent de nouvelles pistes. En 1955, avec Jean Hamburger et Jean Crosnier, il crée la notion de réanimation médicale.

En 1961, il crée à Tenon un centre très actif de néphrologie qui pendant 24 ans associera clinique et recherche, foyer intellectuel réunissant une brillante et nombreuse équipe dans laquelle œuvrent, parmi d'autres, 3 de nos confrères : Raymond Ardaillou, Jean-Daniel Sraer, Pierre Ronco et le regretté Claude

Amiel. L'INSERM, l'Université, le CNRS, l'Association Claude Bernard contribuent à l'activité du grand service de réputation internationale.

Créateur d'une école qui rayonne largement, Gabriel Richet a été un des grands de la néphrologie mondiale. Il a présidé la Société Internationale de Néphrologie qu'il avait contribué à fonder, été lauréat du Prix Jean Hamburger. Ses études des désordres humoraux et électrolytiques de l'insuffisance rénale aiguë ont marqué le début de la néphrologie moderne.

Sa haute silhouette nous était familière, comme son autorité scientifique et morale. Il était grand officier de la Légion d'honneur.

Une bénédiction lui a été donnée en l'église Saint-Sulpice à Paris le 16 octobre.

À sa mémoire, je vous propose de marquer une minute de silence.

— **survenu à La Marsa (Tunisie) le 19 août 2014 du Professeur Saïd Mestiri, membre associé étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

Le professeur Said Mestiri, chirurgien tunisien réputé, est décédé à son domicile de La Marsa, dans la banlieue cossue de Tunis, le 19 août 2014, à l'âge de 95 ans.

Il était né le 22 juin 1919, dans une grande famille de Tunis — on dit « tunisoise » — étroitement mêlée à l'histoire et à la gouvernance de son pays. Il avait épousé Zohra, fille du grand vizir Mohammed Chenik.

Après des études au Lycée Carnot de Tunis, puis à la Faculté de médecine d'Alger, il consacra sa thèse au traitement des brûlures (1948). Il exerçait la chirurgie générale. Il a été chef de service à l'hôpital Habib Thameur, puis à l'hôpital de la Rabta à Tunis (1965-1985). Professeur à la faculté de médecine de Tunis, il a formé des générations de médecins et de chirurgiens, et était connu comme un chirurgien généraliste de grand talent. Il a appartenu à la génération des pionniers de la médecine tunisienne et compte parmi les personnalités qui ont le plus marqué la médecine de son pays au cours des 50 dernières années.

Il était auteur de plus de 100 publications se rapportant à la chirurgie des kystes hydatiques du foie, à l'hypertension portale, à la cirrhose méditerranéenne et à la chirurgie du colon.

Il était vice-président du Conseil de l'Ordre des médecins, avait fondé la Société des Sciences médicales de Tunisie. Il était président d'honneur de la Société tunisienne de chirurgie, membre associé étranger de plusieurs académies : nos Académies nationales de médecine et de chirurgie, l'Académie Royale de Belgique, l'Association française de chirurgie et la Société de chirurgie de Lyon.

Humaniste, homme de culture, écrivain et historien, il a publié plusieurs ouvrages consacrés à l'histoire de la Tunisie, en particulier un livre sur *Moncef Bey, le sultan de Tunisie, son règne et son exil* imposé par la France, ce qui rend compte de son décès dans la Ville de Pau en 1948. Il écrivit aussi la vie d'*Abulcassis,*

grand maître de la chirurgie arabe et son autobiographie dans *Le métier et la passion.*

Grand serviteur de la médecine et de la chirurgie tunisiennes, Commandeur de l'Ordre de la République tunisienne, il eut des funérailles nationales le 20 août 2014 au cimetière de *Sidi Abdelazziz* à La Marsa, en présence du Président de la République de Tunisie Moncef Marzouki, du Président de l'Assemblée nationale constituante, et de nombreuses personnalités politiques.

À sa mémoire, je vous propose de marquer une minute de silence.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Les Prs Henri Lôo et Jean-Pierre Olié remercient l'Académie pour avoir accordé son parrainage au prochain Congrès de l'Encéphale.

Le Pr Pierre Bégué pose sa candidature au titre de vice-président pour 2015.

Le Pr Denis Le Bihan (Paris) retire sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3e division, section des sciences biologiques, pour la poser au titre de membre correspondant dans cette même section.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La **longueur des textes** ne doit pas dépasser 10 pages dactylographiées en Times New Roman, taille des caractères 12, interligne simple (figures, tableaux, références inclus).

Le bulletin s'adressant à des lecteurs qui, pour la plupart, ne sont pas des spécialistes du thème retenu, **l'introduction** doit : donner les informations nécessaires et suffisantes à la compréhension de la suite de l'article ; exposer l'intérêt spécifique du travail.

Les **références** doivent répondre aux normes internationales (dites « Convention de Vancouver »), c'est-à-dire être appelées suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

En assurant le respect des consignes aux auteurs, le questionnaire disponible dans les « consignes détaillées » sur le site internet de l'Académie permettra de réduire les délais de publication de votre travail.

Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

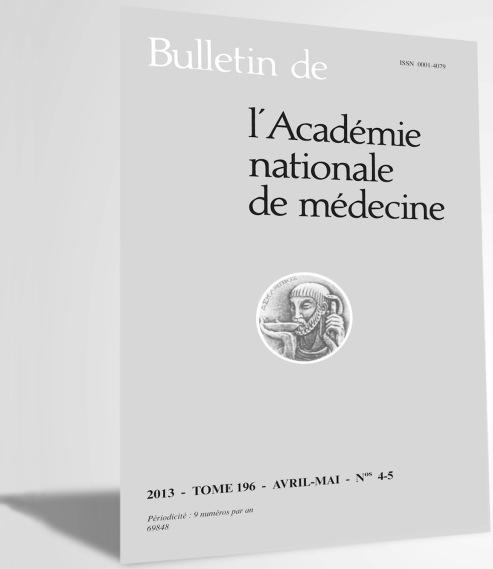
Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », sur le site internet de l'Académie : http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/ ou à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER

au Bulletin de l'académie nationale de médecine

ELSEVIER MASSON



Profitez d'avantages exclusifs !

1. **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
2. **Consultez votre revue sur le site EM-consulte*** (www.em-consulte.com) dans ses versions française et anglaise.
3. **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**

- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

4. **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : *J. Cambier*
Indexations : *Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).*

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr

Elsevier Masson SAS – Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros - RCS Nanterre B 542 037 031 -
Locataire gérant de la Société d'édition de l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris SA.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Raymond ARDAILLOU.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2014, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 1er trimestre 2016 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD