



THEME DU JOURNAL : COCAINOMANIE

Bien que l'utilisation de substances psycho-actives débute sur un mode volontaire, les individus dépendants présentent un mode de consommation aussi incontrôlable que les actes ritualisés affectant le patient souffrant d'un trouble obsessionnel-compulsif. L'addiction traverse des cycles de rémission et de rechute. La personne en phase de rémission se trouve en danger de rechute lorsqu'elle se trouve dans des situations qui lui rappelle son mode de consommation ou face à un stress émotionnel. La découverte récente (1) d'une substance capable de bloquer l'envie de cocaïne en bloquant les récepteurs du cannabis ouvre une perspective complètement nouvelle en médecine de l'addiction : la thérapie préventive de la rechute de la consommation de cocaïne. En plus ces nouvelles substances pourraient être utile dans l'envie impérieuse (« craving ») d'alcool ou d'héroïne. Même si ces perspectives sont enthousiasmantes, ils restent encore un long chemin à parcourir avant le développement de ces substances. En particulier, chez l'animal ces substances n'ont eu aucun effet sur les récurrences liées au stress. Cependant d'autres agents pourraient être utile dans cette condition comme les antagonistes du CRF (Corticotrophin-releasing factor) (2). Dans un futur encore lointain, le traitement de la rechute pourrait donc consister en une plurithérapie comme pour des affections tel que l'hypertension. Ce serait alors un utile complément à la thérapie comportementale.

Bernard Favrat

1. T. De Vries, Y. Shaham, J. Homberg, H. Crombag, K. Schuurman, J. Dieben, L. Vanderschuren, A. Schoffelmeer. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature Medicine* 2001 ;7 : 1151 – 1154

2. Y. Shaham, S. Erb, J. Stewart. Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats. A review. *Brain Res Rev* 2000;33:13-33.

COCAINOMANIE

INTRODUCTION

Connue depuis des siècles par les peuplades indigènes d'Amérique du Sud comme un stimulant euphorisant, la cocaïne est le principal alcaloïde extrait des feuilles de l'Erythroxylon coca. Cette plante pousse principalement au Pérou et en Bolivie.

La cocaïne est une substance qui présente un haut potentiel pour l'abus et la dépendance.

Elle peut se présenter sous deux formes chimiques : hydrochloride et base. La forme hydrochloride se présente sous forme de poudre, soluble dans l'eau, pouvant être absorbée par voie intraveineuse ou par voie intranasale. La cocaïne base n'a pas été neutralisée par un acide et peut se fumer.

La cocaïne est généralement vendue dans la rue comme une poudre fine, blanche et cristalline sous le nom de « coke », « C », « neige », etc. En général, les revendeurs la coupent ou la mélangent avec du talc ou du sucre, de la procaine (anesthésiant local) ou encore avec d'autres stimulants comme les amphétamines. Le crack est une forme fumable comme la cocaïne base mais est le résultat du mélange de la forme hydrochloride avec de l'ammoniac ou du bicarbonate de soude et de l'eau puis du chauffage de l'ensemble afin d'éliminer l'hydrochloride. Comme le crack est fumé, l'effet euphorisant se fait sentir dans les 10 secondes, ce qui explique sa popularité, outre son bas prix. Les principales voies d'administration de la cocaïne sont: le "snif" (aspiration intra-nasale), l'injection intraveineuse et la fumée.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Selon les chiffres américains, 0.7 à 3% de la population a déjà utilisé de la cocaïne et 1.9% de la population en ferait un usage chronique.

En Suisse, selon les chiffres publiés par l'OFSP (1998), on a assisté à une augmentation de la consommation de cocaïne entre 1992 et 1997, surtout chez les 25 à 39 ans. En 1997, 7.0% des hommes entre 25 et 39 ans déclaraient avoir consommé de la cocaïne au moins une fois dans leur vie, contre 3.9% en 1992 et pour les femmes de la même classe d'âge, 3.0% en 1997 contre 1.9% en 1992.

On peut ainsi donner une fourchette estimative concernant les usagers chroniques de cocaïne dans la population générale, soit : 1 à 4.4% des hommes entre 25 et 39 ans et 0.5 à 1.9% des femmes dans la même tranche d'âge.

De plus, d'après les chiffres obtenus dans différents centres de traitement pour sujets toxico-dépendants en Suisse romande, on a relevé en 1999-2000, qu'environ 35 à 38% des sujets opiomanes étaient co-abuseurs ou co-dépendants à la cocaïne. Avec la plus grande disponibilité de la cocaïne au marché noir, l'usage de cette drogue parmi les patients a fortement progressé. En 1992, la consommation moyenne était de 0.2 prise de cocaïne par mois chez des patients en traitement à la méthadone ; en 1998, elle était de 1.1 prises, soit 5 fois plus. En contrôle de routine, sur une journée, 10 à 15 % des analyses d'urine de patients sous méthadone sont positives pour la cocaïne. Pour un tiers des patients, cette consommation traduit une sérieuse dépendance avec un usage quasi continu. 25 % des patients usant de cocaïne reconnaissent avoir vécu des complications psychiatriques (dépression, sentiments paranoïdes, etc.) avec cette drogue.

Pour certains patients, la cocaïne a été la première drogue dont ils ont abusé, l'héroïne est venue ensuite. Cependant, pour une grande majorité de patients en traitement de substitution à la méthadone, l'usage de la cocaïne est intervenue consécutivement à la dépendance à l'héroïne et même durant le traitement de substitution, même pour ceux recevant des doses de méthadone supérieures à 100 mg par jour. Les polytoxicomanes sont généralement les patients qui nécessitent les doses les plus élevées de méthadone. Ces doses élevées permettent d'éviter des consommations parallèles d'héroïne mais pas de cocaïne, ni d'alcool. Parmi les patients co-dépendants aux opiacés et à la cocaïne, la moitié sont également abuseurs ou dépendants à l'alcool.

LES EFFETS SPECIFIQUES DE LA COCAÏNE

Administrée à des sujets dépendants, la cocaïne entraîne dans les trois minutes tout d'abord une élévation du rythme cardiaque, de la transpiration et un intense sentiment d'excitation. Puis, des sentiments de plaisir caractérisés par une euphorie, une confiance en soi, un sentiment de bien-être et une meilleure sociabilité. Une dizaine de minutes après la prise, ces sentiments laissent déjà place aux émotions négatives caractérisées par de l'anxiété, des sentiments paranoïdes, une anhédonie, accompagnées une à deux minutes plus tard d'un besoin compulsif d'utiliser plus de cocaïne.

Le « craving » ou besoin impérieux, obsédant, de prendre une drogue, est l'un des problèmes majeurs des addictions et est particulièrement fort pour la cocaïne. Il peut être induit par les symptômes désagréables du sevrage et être déclenché par des facteurs environnementaux extérieurs tels que: des stimulations visuelles, auditives ou des situations sociales en relation avec la drogue. Le « craving » peut entraîner une rechute et ceci des mois, voire parfois des années, après l'arrêt de la cocaïne. Toutefois, après un à deux mois d'abstinence totale, le « craving » s'atténue progressivement au point d'être plus facilement maîtrisable par la majorité des patients. D'où le grand intérêt clinique de favoriser par tous les moyens cette abstinence absolue de la cocaïne les premiers mois après le sevrage.

L'importance des réflexes conditionnés liés à la cocaïne peut expliquer en partie les rechutes fréquentes des cocaïnomanes. Le PET (Positron Emission Tomography) permet de visualiser sur un écran l'intensité de la consommation en glucose des neurones d'une région donnée du cerveau, signe de l'activité de cette zone. Un groupe d'anciens cocaïnomanes et un groupe témoin, contrôlés par le PET, ont été soumis à des stimuli neutres (vision d'une vidéo sur la nature) et à des excitations spécifiques (vision de sujets s'administrant la cocaïne). Les deux groupes n'ont pas réagi aux stimulations neutres, ni à la cocaïne pour le groupe témoin. Mais à la vision de la cassette cocaïne, les anciens cocaïnomanes ont immédiatement présenté une hyperactivité de plusieurs régions cérébrales, en particulier dans le cortex préfrontal postéro-latéral. Ces zones sont impliquées dans le processus de mémoire et d'apprentissage. Une bonne corrélation a été notée entre l'intensité subjective du « craving » relevée par les patients et l'hyperactivité cérébrale mesurée. Cette étude démontre l'importance de la trace laissée par la cocaïne dans le cerveau.

La cocaïne entraîne un accroissement considérable du nombre des récepteurs opioïdes dans le cerveau, ce qui explique que, sans adaptation du dosage de la méthadone (les experts proposent 20 % d'augmentation), elle reste insuffisante pour maintenir un équilibre satisfaisant. C'est un cercle vicieux car le patient, pour compenser, a tendance à recourir davantage à la cocaïne et à l'alcool.

La consommation conjointe de cocaïne et d'alcool est très fréquente, environ 60 à 85% des abuseurs de cocaïne sont également abuseurs d'alcool. En fait, la consommation conjointe d'alcool et de cocaïne donne naissance à un métabolite actif, le cocaéthylène, qui a lui même un pouvoir fortement addictif et possède une demi-vie plus longue que la cocaïne. Les concentrations de cocaïne sont plus élevées avec l'alcool et les effets psychologiques plus importants, ce qui conduit le sujet à consommer de plus grande consommation à la fois de cocaïne et d'alcool.

REFERENCES

Cocaine Abuse and Addiction, NIDA Research Report Series, 99-4342, 1999.

Mental Health Assessment in Substance Abuse Treatment; Chevalley A-F. et al., OFSP, 2000

Concurrent use of Cocaine and Alcohol, McCance-Katz E. F. et al., Biological Psychiatry, 1998, 44;250-259

COMMENT LA COCAÏNE PRODUIT-ELLE SES EFFETS?

La cocaïne se lie spécifiquement sur les transporteurs pré-synaptiques des monoamines et inhibe la reprise des amines à la suite de leur libération au niveau synaptique, augmentant ainsi les concentrations extra-cellulaires de dopamine, sérotonine et noradrénaline.

L'action pharmacologique de la cocaïne sur les transporteurs de la dopamine au niveau des terminaisons situées dans le cerveau antérieur serait à l'origine des effets euphoriques ainsi qu'une partie tout du moins de l'effet de renforcement ou de récompense de la cocaïne chez l'homme. Amphétamines et cocaïne ont de nombreuses similitudes pharmacologiques. Le métabolite cocaéthylène se lie également au niveau des transporteurs de la dopamine et acquiert une valeur de récompense très élevée au niveau du cerveau.

LES MECANISMES CEREBRAUX IMPLIQUES DANS L'ACTION DE LA COCAÏNE

Les mécanismes dopaminergiques

Le circuit cérébral de récompense, selon nos connaissances actuelles, inclut de nombreuses structures cérébrales à caractère dopaminergique. Les structures cérébrales impliquées sont l'aire tegmentale ventrale, le septum, le noyau accumbens, pallidum ventral, l'amygdale, le striatum, l'hippocampe, le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur et l'hypothalamus.

Les structures à composantes dopaminergiques principalement impliquées dans l'attribution de la valeur de récompense de la cocaïne et du cocaéthylène sont l'aire tegmentale ventrale et les structures dans lesquelles les neurones dopaminergiques qui en sont issus se projettent sont: le Noyau Accumbens et le Pallidum Ventral. L'importance de ces structures dans l'attribution de la valeur de récompense de la cocaïne a maintes fois été reporté chez l'animal et est corroboré par les travaux récents en imagerie cérébrale réalisés chez l'homme.

Au niveau du Noyau Accumbens et du Pallidum Ventral, la dopamine peut établir des liaisons avec deux sous-types de récepteurs dopaminergiques soit D1 et D2. L'activation du sous-type D1 conduit à une augmentation d'AMP cyclique intra-cellulaire par activation d'une enzyme: l'adénylate cyclase, via une protéine G stimulatrice. La liaison de la dopamine sur le sous-type D2 active une protéine G inhibitrice qui inhibe la formation d'AMP cyclique. L'AMP cyclique peut activer une protéine kinase A responsable de nombreux effets au niveau cellulaire, à la fois transitoire et à long-terme, comme des changements de la conductance au niveau des canaux ioniques et la régulation de la transcription génique.

Biochimiquement, la contribution de l'ensemble (récepteur dopaminergique-protéine G-AMPC-Protéine Kinase-A) à l'initiation et à la maintenance de la quête de cocaïne, a été démontrée dans de nombreux modèles animaux.

Les connaissances actuelles, pour la plupart issues de l'expérimentation animale, suggèrent un rôle prépondérant des récepteurs du sous-type D2 dans l'effet de récompense de la cocaïne. Par contre, l'inhibition de l'effet de récompense serait plus souvent obtenu grâce à l'usage d'antagonistes D1 que celui d'antagonistes D2. L'augmentation de la concentration en dopamine dans la fente synaptique provoquerait une hyper-activation des récepteurs à la dopamine post-synaptiques, particulièrement les récepteurs D3.

Les mécanismes non-dopaminergiques

La cocaïne se liant avec les transporteurs pré-synaptiques des mono-amines, sa présence affecte également la transmission sérotoninergique et noradrénergique, au niveau du cerveau antérieur et du cortex cérébral.

L'influence sérotoninergique et noradrénergique dans l'attribution de la valeur de récompense de la cocaïne a été sous-estimé pendant de nombreuses années. Toutefois, il a été récemment montré une auto-administration de cocaïne chez une souche de souris mutante dépourvue de transporteurs à la

dopamine, suggérant un rôle non négligeable des deux autres mono-amines dans l'effet de récompense de la cocaïne.

Les derniers travaux se dirigent vers une interaction entre l'activité dopaminergique et sérotoninergique (voir noradrénergique) dans le circuit cérébral de récompense. Certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS) comme la fluoxetine (Fluoxetine®) diminueraient le besoin impétueux de cocaïne (« craving ») soit en simulant certains effets de cette dernière, soit en augmentant la sérotonine disponible au niveau extra-cellulaire.

Il semble que les récepteurs à la sérotonine de type 5HT1-A soient impliqués dans les propriétés stimulantes de la cocaïne. Le rôle des récepteurs 5HT3 a été évoqué. De plus, il a été relevé que les opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines) avaient un rôle dans les processus de récompense non seulement pour les opiacés mais également pour d'autres substances psycho-actives comme la cocaïne et l'éthanol. Les opiacés, l'amphétamine et dérivés (métamphétamine, crack, ecstasy) augmentent l'effet de récompense de la cocaïne.

Un antagoniste opiacé, la naltrexone, réduit l'euphorie liée à l'injection de cocaïne, diminue le besoin d'auto-administration de cocaïne et déplace la courbe dose-réponse à la cocaïne vers la droite (aussi observé avec la naloxone). La réduction de l'auto-administration de la cocaïne n'est obtenue que si la naltrexone est injectée au niveau de l'aire tegmentale ventrale, ce qui indique que le système opioïde module les effets de la cocaïne au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Parmi les antagonistes des opiacés, les antagonistes *mu* et *delta* diminuent l'auto-administration de la cocaïne et inhiberaient les effets de récompense de la cocaïne. La β -endorphine serait impliquée dans les processus conduisant au désir/besoin de cocaïne.

De même, la naltrexone et la naloxone diminuent l'auto-administration d'alcool chez l'animal et le besoin d'alcool après abstinence chez l'homme. Ceci indique également un rôle des opiacés dans les mécanismes de récompense concernant l'alcool. La naltrexone est d'ailleurs utilisée comme co-thérapie associée au traitement psychosocial suite à une désintoxication alcoolique.

REFERENCES

Malanga C. J. & Kosofsky. *Mechanisms of action of drugs of abuse on the brain. Clinics in Perinatology.* 1999; 17-32.

Carey R. J. et al., *Cocaine and serotonin: a role for the 5HT1A receptor site in the mediation of cocaine stimulants effects.* 2001; (126), 1-2: 127-133.

Tzschentke T. M. *Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and view issues. Progress in neurobiology.* 1998; (56): 613-72.

Van Ree JM, Niesink RJ, Van Wolfswinkel L, Ramsey NF, Kornet MM, Van Furth WR, Vanderschuren LJ, Gerrits MA, Van den Berg CL. *Endogenous opioids and reward. Eur J Pharmacol.* 2000 Sep 29;405(1-3):89-101

AF Chevalley et al. *Cocaine Abuse and Addiction. NIDA Research Report Series.* 1999; 99-4342.

Chevalley AF. *Codépendance Cocaïne/Héroïne, rapport interne à la Division d'Abus de Substance, HUG.* 1999.

Dégion JJ, Médecin et Directeur de la Fondation Phénix (Genève). *Le traitement de la cocaïnomanie.*

LE TRAITEMENT DE LA COCAÏNOMANIE

La prise en charge des cocaïnomanes nécessite une intervention précoce, directive et multiple, s'attaquant conjointement aux problèmes biologiques, psychologiques, sociaux et comportementaux. Les expériences rapportées par divers centres de traitement pour sujets toxicodépendants, sont comparables.

En 1999, à la Division d'Abus de Substance de Genève, nous reportions un suivi des sujets codépendants cocaïne/héroïne difficile car une proportion élevée d'entre eux interrompaient prématurément leur traitement. Leur état de santé général était mauvais. Les données psychiatriques et psychologiques relevaient des troubles mentaux importants avec une prévalence de troubles anxieux, particulièrement chez les femmes. On relevait également des épisodes psychotiques et maniaques consécutifs à la consommation de cocaïne. Des troubles de personnalité antisociale, anxieuse, dépendante étaient

également souvent présents. Par ailleurs, les troubles cognitifs (mémoire, concentration) étaient plus prononcés et fréquents chez les doubles dépendants cocaïne/héroïne. En outre, les équipes ont relevé une tendance plus marquée aux conflits et aux comportements agressifs chez les patients cocaïnomanes.

Au cours de la même période, le rapport de la Fondation Phénix de Genève, soulignait que les patients cocaïnomanes présentaient des difficultés nouvelles pour les équipes soignantes par leurs attitudes paranoïaques, interprétatives, méfiantes, hypersensibles aux frustrations, s'imposant avec force et agressivité. Ils monopolisaient durablement plusieurs thérapeutes pour finalement les mettre en échec.

Les difficultés les plus fréquemment observées chez les patients cocaïnomanes sont: ruptures affectives, renvois professionnels, pertes de logement ou encore incarcérations pour des délits en relation avec un besoin urgent d'argent, séroconversions HIV malgré une bonne connaissance des risques en raison du besoin compulsif immédiat de cocaïne, des décompensations dépressives avec tentatives de suicide, des crises paranoïaques nécessitant un internement psychiatrique, etc. De graves atteintes somatiques sont également constatées (rhabdomyolyse, troubles cardiaques avec décès).

Les techniques psychothérapeutiques classiques et les attitudes d'écoute bienveillantes sont très largement insuffisantes.

Afin de déceler l'usage de cocaïne, il est proposé de pratiquer un contrôle régulier des liquides biologiques. Le contrôle des prises de cocaïne peut être réalisé au moyen d'analyses de l'urine et/ou de salive. En cas de résultat positif, les patients sont contrôlés chaque semaine, voire deux fois par semaine en cas de répétition des prises.

Dès le premier résultat positif, déterminer immédiatement les conditions de la prise (récréative, « accidentelle », liée à un début de trafic ou motivée par le début d'un état dépressif) et informer le patient des effets et des dangers de la cocaïne. Une augmentation du dosage de méthadone (environ 10 à 20% de la dose en plus) et/ou la prescription d'un antidépresseur peuvent être envisagés, si cela se justifie, dès ce moment.

Si l'usage de cocaïne persiste, des mesures complémentaires sont proposées. Bien que non-validé officiellement, le protocole de traitement proposé par la Fondation Phénix à Genève est cité ci-après à titre d'exemple:

Phase 1

- Redéfinition du cadre thérapeutique, avec un passage au centre tous les jours et des contrôles d'urine deux à trois fois par semaine.
- Une augmentation temporaire des doses de méthadone (de 10 à 20 %) peut s'avérer utile.
- Prescription éventuelle d'un médicament spécifique.
- Plus grande fréquence des entretiens thérapeutiques.
- Prise en charge corporelle (auriculothérapie, massages).
- Intensification de l'aide sociale.
- La participation à un groupe à visée cognitive et comportementale visant à la prévention de la rechute.

Phase 2

Si la phase 1 a échoué, peut proposer une hospitalisation volontaire dans un milieu protégé de toutes tentations, si possible en milieu médical et spécialisé dans les toxicodépendances. La durée de cette hospitalisation est à négocier avec le patient, en tenant compte du fait que quatre semaines semble être la durée minimale nécessaire pour que les dysfonctionnements neuro-biologiques causés par l'usage répété de cocaïne se régularisent et que les pulsions obsédantes incontrôlables pour la cocaïne deviennent plus facilement maîtrisables.

Phase 3

Elle est destinée à limiter les risques de rechute à la sortie de l'hospitalisation. Son but est de maintenir l'abstinence par une prise en charge ambulatoire intensive avec participation à un groupe de prévention de la rechute.

Parfois, plusieurs cycles sont nécessaires pour parvenir à un succès.

Pour certains patients gravement dépendants avec une co-morbidité psychiatrique, un séjour de plusieurs mois dans une institution spécialisée et un maintien du traitement de méthadone semblent nécessaires afin d'espérer une abstinence durable.

EFFICACITE DES TRAITEMENTS POUR LES COCAÏNOMANES

De plus en plus de patients cocaïnomanes ou polytoxicomanes sont motivés à se sevrer et demandent un traitement. Un traitement cohérent de la cocaïnomanie doit s'attaquer à la multitude de facteurs qui sous-tendent ce problème et répondre spécifiquement aux problèmes médicaux, biologiques, psychologiques et sociaux.

Psychothérapies et interventions comportementales

De nombreux traitements comportementaux ont démontré leur efficacité pour réduire la dépendance à la cocaïne, que ce soit sur le plan résidentiel ou ambulatoire. Il faut dire que faute d'une médication spécifique, ces traitements représentent aujourd'hui la seule solution existante présentant certains résultats. Le NIDA (National Institute on Drug Abuse) aux Etats-Unis a supervisé une recherche mesurant l'efficacité de quatre types de traitement dans cinq centres et portant sur plusieurs centaines de patients: un groupe de conseils seul, un groupe de conseils associé à un soutien individuel, un groupe de conseils associé avec une thérapie cognitivo-comportementale et un groupe de conseils associé à une thérapie de « soutien de l'expression ».

Les groupes de conseils comportent une période de trois mois durant laquelle les patients sont informés des bases neuro-biologiques de l'addiction à la cocaïne, des mécanismes de la rechute et des différents moyens de faciliter l'abstinence. Puis, une seconde phase de trois mois privilégie la libre discussion entre les membres du groupe, centrée sur l'aide et les conseils que chacun peut apporter aux autres par rapport aux problèmes de cocaïne rencontrés. Le soutien individuel consiste à aider les patients à parvenir à une abstinence de la cocaïne et surtout à la maintenir durablement par un changement de comportement tel que l'évitement des situations déclenchant les pulsions cocaïnomaniaques. Le groupe de conseils et le soutien individuel insistent aussi sur l'entraide et encouragent les patients à participer à des groupes comme les cocaïnomanes anonymes en dehors des séances de thérapies en cours. La thérapie cognitivo-comportementale consiste à identifier les facteurs présumés en relation avec l'usage de cocaïne d'un patient et d'évaluer avec ce dernier les avantages et désavantages de ces facteurs. Les thérapeutes utilisent aussi les jeux de rôle, l'entraînement comportemental pour apprendre à contrôler des situations d'excitation et participent avec les patients à des activités planifiées contrôlées. La thérapie de « soutien de l'expression » consiste à identifier les conflits interpersonnels en relation avec l'usage de cocaïne d'un patient. Les thérapeutes aident les patients à comprendre le rôle que jouent ces conflits dans la cocaïnomanie et les problèmes qu'ils engendrent dans le cadre du sevrage.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par le groupe de conseils combiné avec un soutien individuel. Le plus souvent, la pulsion pour la cocaïne est associée à une stimulation identifiable qui déclenche l'usage de drogues. Une recherche comportementale dans le cadre du NIDA a mené au développement d'une technique thérapeutique spécifique (CST: cocaïne specific coping skills training) qui aide les cocaïnomanes à contrôler leurs prises de drogues par la reconnaissance de ces situations à haut risque et l'apprentissage d'un comportement permettant de maîtriser les pulsions engendrées. Les patients ayant bénéficié de cette technique thérapeutique présentent des rechutes plus courtes et moins sévères que les autres sujets.

Thérapie cognitivo-comportementale versus programme des douze étapes

La thérapie cognitivo-comportementale se base sur le fait que notre environnement influence profondément notre façon de penser et notre comportement. Les thérapeutes enseignent donc à leurs patients de nouvelles façons d'agir et de penser en réponse aux problèmes de l'environnement. En particulier, l'évitement des situations d'excitation et l'apprentissage du refus des drogues.

La méthode des douze étapes, utilisée principalement par les alcooliques anonymes et les cocaïnomanes anonymes, se base sur la camaraderie et l'entraide mutuelle centrée sur des groupes de rencontres réguliers. Le but est la guérison par l'abstinence durable, acquise en respectant progressivement douze principes, les douze étapes. Sans être affiliée à un mouvement religieux, la méthode des douze étapes comporte une composante spirituelle caractérisée par une croyance en une sorte de « puissance supérieure » qui aide les membres à parvenir à l'abstinence puis à la maintenir.

Une étude a démontré que, de façon générale, les sujets ayant bénéficié de la thérapie cognitivo-comportementale ont été plus nombreux à rester abstinentes dans le mois qui a suivi l'évaluation que leurs camarades dans le groupe des douze étapes.

La thérapie de la récompense

Une thérapie comportementale qui a démontré des succès notables chez bien des cocaïnomanes se base sur le principe de la récompense. Le but est de retenir les patients en traitement et de les amener à l'abstinence durable en les motivant par des bons cadeaux.

En fonction de l'abstinence de la cocaïne prouvée par des analyses d'urine régulières, les patients gagnent des points qui peuvent être échangés contre des bons pour d'autres plaisirs plus sains comme des livres, des entrées dans un fitness, un cinéma ou un restaurant. Plusieurs études démontrent des résultats nettement meilleurs pour cette thérapie comportementale comparée à d'autres approches. Cette approche est particulièrement efficace pour les co-dépendants cocaïne/héroïne.

Traitement en institution résidentielle

Les communautés thérapeutiques ou les programmes résidentiels d'une durée d'un minimum de six à douze mois offrent une prise en charge soutenue à l'abri des excitations du milieu de la drogue et sont particulièrement indiquées pour les patients incapables de rester abstinentes de la cocaïne malgré plusieurs traitements ambulatoires souvent en raison de graves problèmes psychosociaux liés à une comorbidité psychiatrique.

Sachant que les symptômes de sevrage de la cocaïne comme les difficultés de sommeil, l'anxiété, les troubles de l'humeur et surtout l'anhédonie (absence de plaisir) peuvent durer de une à dix semaines et que des épisodes de « craving » peuvent persister durant des mois, on comprend mieux l'intérêt d'une telle prise en charge résidentielle pour des patients fragiles psychologiquement et sensibles au stress.

Les traitements pharmaceutiques

A l'heure actuelle, aucun médicament spécifique vraiment efficace n'existe pour traiter la dépendance à la cocaïne.

Les problèmes à résoudre lors de la prise en charge des patients cocaïnomanes sont : la reconnaissance des manifestations cliniques du sevrage de la cocaïne et leur traitement, puis surtout le maintien durable de l'abstinence par un traitement pharmacologique adéquat associé à une prise en charge comportementale.

LE SYNDROME DE SEVRAGE DE LA COCAÏNE ET SON TRAITEMENT

Il existe bel et bien un syndrome de sevrage de la cocaïne très différent de celui des opiacés. A l'arrêt des différentes drogues, il existe des dérèglements neurobiologiques qui peuvent entraîner des symptômes dont l'expression est plutôt somatique ou plutôt d'ordre psychique comme dans le cas du sevrage de la cocaïne qui entraîne essentiellement de l'anxiété, une dysphorie, de la fatigue, une anhédonie et des dyssomnies. Il peut parfois constituer un véritable syndrome dépressif survenant quelques jours

après l'arrêt et pouvant durer plusieurs semaines. Le traitement de ce syndrome de sevrage est relativement facile car souvent les manifestations cliniques sont modérées à faibles. La plupart des sujets sont fatigués pendant quelques jours et récupèrent progressivement par un simple repos, si possible dans un milieu protégé. Dans les cas plus rares de manifestations sévères de dépression avec danger suicidaire, une hospitalisation s'impose dans un centre spécialisé.

Pour prévenir le risque de rechute, il est souhaitable d'augmenter légèrement le dosage de méthadone pour les patients en cure et, le cas échéant, d'introduire un antidépresseur, par exemple la *désipramine* ou l'un des nouveaux médicaments inhibant la recapture de plusieurs neuromédiateurs.

MAINTIEN DE L'ABSTINENCE DE LA COCAÏNE

Dans la mesure où la grande majorité des sujets sevrés de la cocaïne rechutent dans les semaines ou les mois qui suivent, il est particulièrement important de limiter ce risque par une pharmacothérapie efficace en combinaison avec une approche relationnelle et comportementale. Malheureusement, peu de substances ont démontré une efficacité nettement supérieure comparée à un placebo, sur la base de plusieurs études.

Les antidépresseurs

Plusieurs recherches démontrent l'intérêt de la *désipramine* qui facilite la détoxication et le maintien de l'abstinence. Cette molécule semble avoir plus d'effet sur le traitement de la dépression que sur la dépendance. Les autres molécules étudiées comme la *fluoxétine* ne donnent pas des résultats probants reproductibles sur la réduction du « craving » mais augmentent le taux sanguin de méthadone en réduisant sa dégradation, effet utile dans cette situation.

Les dopaminétiques

La *bromocriptine* et l'*amantadine* diminueraient le besoin en cocaïne, bien que dans la pratique, ces traitements soient difficiles à appliquer et que d'autres études ne démontrent pas de tels résultats.

NOUVELLES APPROCHES

Le BP 897

Un nouveau médicament, le *BP 897*, développé par l'INSERM, qui se fixe sur le récepteur D3 de la dopamine en l'activant de façon spécifique, diminuerait considérablement la recherche compulsive de cocaïne chez l'animal sans entraîner de dépendance. Il pourrait être aussi efficace pour limiter l'appétence à l'héroïne, à l'alcool et à la nicotine. Des essais cliniques chez l'homme sont en cours.

Les scientifiques recherchent des substances proches de la cocaïne mais lentement diffusées dans le cerveau et de longue durée d'action, comme c'est le cas de la méthadone substituée à l'héroïne. Selon les hypothèses actuelles, l'augmentation de plusieurs neuromédiateurs, particulièrement la dopamine et la sérotonine, est à la base des effets euphorisants de la cocaïne. Les médicaments renforçant la production de ces neuromédiateurs en forte baisse suite à l'arrêt de la cocaïne paraissent donc indiqués pour limiter les symptômes négatifs du sevrage et les risques de rechute.

Le GBR 12909

Parmi les diverses substances testées chez l'animal dans le but de réduire chez eux l'auto-administration de cocaïne, le *GBR 12909* est un des plus intéressants. Dès 1995, les études démontrent l'intérêt de cette molécule dans la réduction des prises de cocaïne par l'animal. Récemment, un dérivé du *GBR 12909* de longue durée d'action, injectée en dose unique a réduit l'auto-administration de cocaïne chez l'animal de 75 % pendant 24 jours sans affecter la recherche de nourriture. Les recherches ont démontré que le *GBR 12909*, comme la cocaïne, inhibait l'action de la protéine « transporteur de dopamine ». En bloquant cette recapture de la dopamine, le taux extracellulaire du neuromédiateur augmente. La fixation du *GBR 12909* sur les transporteurs de dopamine est lente ce qui limite son action euphorisante et son affinité pour les transporteurs est 500 fois plus forte que pour la cocaïne. Bloqués durablement par le *GBR 12909*, les transporteurs de dopamine ne peuvent plus fixer la cocaïne qui reste sans effet euphorisant. C'est le principe de la méthadone sur les récepteurs opioïdes qui bloquent l'ac-

tion de l'héroïne. L'intérêt clinique du *GBR 12909* est donc immense. Des études de toxicité sont en cours avant les premiers essais cliniques prévus prochainement chez l'homme.

Vaccin contre la cocaïne

Les études pour mettre au point un vaccin contre la cocaïne sont avancées. L'équipe de Thomas Kosten à l'université de Yale aux Etats-Unis mène actuellement une recherche en phase 1 avec 34 anciens cocaïnomanes volontaires pour déterminer la dose optimale. Le principe est de forcer l'organisme à fabriquer des anticorps contre la cocaïne en couplant cette drogue à une grosse molécule. Si le « craving » n'est pas modifié, par contre l'effet psycho-actif de la cocaïne est supprimé chez les sujets vaccinés car les anticorps neutralisent immédiatement cette molécule l'empêchant de passer dans le cerveau. Ces premiers essais sont tout à fait encourageants et permettent d'envisager de bien meilleurs résultats thérapeutiques, surtout s'ils sont combinés avec une thérapie comportementale.

La protéine delta Fos B

La prise chronique de cocaïne engendre l'expression de gènes habituellement réprimés au niveau du nucleus accumbens chez le rat. Cette « dé-repression » engendre la production de protéines de la famille Fos, le delta Fos B, susceptible de modifier le fonctionnement de la cellule et donc des neurones auxquelles elle est connectée. Cette protéine accroît la sensibilité à la cocaïne et peut ainsi contribuer à l'addiction à cette drogue. D'où l'importance sur le plan de la clinique de ne pas laisser se développer l'usage de cocaïne qui entraîne une dépendance de plus en plus forte et donc plus difficile à traiter.

Le Disulfirame (Antabus®)

L'Antabus® provoque non seulement une aversion pour l'alcool mais il semble réduire aussi l'effet plaisant de la cocaïne. Le disulfirame administré avant une prise de cocaïne limite l'euphorie et les effets de récompense de la cocaïne et favorise l'apparition de réactions désagréables telles que de l'anxiété, de la dysphorie ou de la paranoïa.

L'acupuncture auriculaire

L'efficacité de l'acupuncture auriculaire dans le traitement de la cocaïnomanie est controversée à l'heure actuelle (voir Cochrane Collaboration). Une étude récente (Archives of Internal Medicine, août 2000) indiquerait cependant une certaine efficacité de ce type de traitement. Les aiguilles sont insérées en quatre points précis des oreilles chez des patients en traitement de méthadone et dépendants de la cocaïne à raison de cinq fois par semaine durant huit semaines, avec des contrôles d'urine trois fois par semaine. Les résultats ont démontré que plus de la moitié des patients étaient abstinents la dernière semaine de l'étude, comparés à 23 % pour le groupe contrôle et 9 % pour le groupe relaxation. Il y a donc un intérêt à combiner cette technique thérapeutique avec une approche comportementale et pharmacologique.

REFERENCES

Codépendance Cocaïne/Héroïne, rapport interne à la Division d'Abus de substance, HUG, Chevalley A-F., 1999.

Le traitement de la cocaïnomanie, Dr Jean-Jacques Déglon, médecin directeur de la Fondation Phénix

UTILISATION DE COCAÏNE PAR VOIE INTRAVEINEUSE: QUELS CONSEILS DONNER ?

Thierry Musset, Infirmier Spécialiste Clinique en Toxicodépendance, Direction des Soins Infirmiers, Hôpitaux Universitaires de Genève.

«...Sweet cousin cocaine, lay your cool cool hands on my head... »
(*M.Jagger/ K.Richards)*

INTRODUCTION

Depuis environ 5 ans, nous constatons en Suisse romande une augmentation notable de la consommation de cocaïne⁽¹⁾. A Genève, le marché de la cocaïne a pris une ampleur importante, notamment au niveau de la rue, alors que ce marché était plutôt confidentiel et limité à des réseaux « privés » jusqu'à la moitié des années 90. Il en résulte des problèmes médicaux, psychologique et sociaux souvent sévères, dont l'un des plus remarquables et l'augmentation importante des problèmes infectieux lorsque ce produit est consommé par voie intraveineuse⁽²⁾.

PRINCIPAUX PROBLEMES LIES A LA CONSOMMATION DE COCAÏNE

Les problèmes somatiques classiquement décrits sont surtout d'ordre cardio-vasculaire (HTA, troubles du rythme, infarctus...), neurologiques (convulsions, AVC...), pulmonaires (oedème pulmonaire, pneumothorax...), etc.

Les problèmes psychiatriques liés à la consommation de cocaïne sont essentiellement la décompensation psychotique parfois avec hallucinations et sentiment de persécution (« effet parano ») et un état dépressif, souvent lié à la première phase du sevrage (« la descente »). En cas de décompensation psychotique, le passage à l'acte auto-agressif ou hétéro-agressif reste possible. Il est à noter que ces risques ne sont pas dose-dépendants et ne semblent pas liés au mode de consommation.

Sur le plan social, la consommation compulsive de cocaïne augmente considérablement les conduites délinquantes, le recours à la prostitution, et la marginalisation.

Les problèmes infectieux sont liés au mode de consommation. L'utilisation de cocaïne par voie intraveineuse entraîne des risques de contaminations par les virus des hépatites et du VIH en cas de partage du matériel d'injection.

Les infections bactériennes, quant à elles, sont plutôt liées au manque d'hygiène lors de la préparation des injections ou pendant l'injection.

Ces risques sont fortement majorés par le nombre d'injections quotidiennes. Les usagers de cocaïne par voie intraveineuse peuvent en effet s'en injecter 20 à 30 fois durant une journée. A titre d'exemple, à l'hôpital cantonal de Genève, nous avons documenté une augmentation constante et régulière des hospitalisations pour infections (abcès, bactériémies) aux cours des 5 dernières années. En 2001, 75 hospitalisations pour infections liées aux injections de drogues ont totalisé près de 1000 journées d'hospitalisation.

PARTICULARITES DE LA DEPENDANCE A LA COCAÏNE :

La consommation de cocaïne, même régulière, n'entraîne pas de dépendance physique. Cependant, la dépendance psychologique est extrêmement marquée et entraîne un « craving » (désir de consommer tyrannique et brutal) intense. Par ailleurs, la tolérance de l'organisme pour ce produit est importante, et les usagers en consomment souvent des quantités très importantes durant les épisodes de consommation compulsives (« binges »). Ainsi, des consommations de plusieurs grammes sur une soirée n'ont rien d'exceptionnel.

Enfin, la connotation de la cocaïne chez les usagers de drogues est souvent celle d'une drogue « récréative », n'entraînant pas de dépendance, qui fait que la consommation de cette drogue peut être banalisée, ou vécue comme peu nocive.

REDUIRE LES RISQUES : QUELS CONSEILS DONNER ?

L'arrivée en masse de la cocaïne sur le marché a entraîné une déstabilisation importante de beaucoup de patients, anciens héroïnomanes, jusque-là bien équilibrés par des traitements de substitution par méthadone. Nous avons assisté à de nouvelles prises de risques lors de la consommation de cocaïne, à des séroconversions, notamment au virus de l'hépatite C (HCV), et à des ruptures thérapeutiques chez des patients perpétuellement en crise.

Cependant, nous constatons également qu'après de mauvaises expériences avec la cocaïne, certains usagers « intègrent l'expérience » et s'éloignent finalement de ce produit. Il est donc important que ces personnes prennent moins de risques lors des périodes de consommation, de manière à éviter des maladies ou des séquelles irréversibles. Dans ce contexte, les soignants ont un rôle important à jouer en apportant des conseils sur les pratiques de consommation aux personnes qui ne sont pas (ou pas encore) prêtes à arrêter leur consommation.

Changer le mode consommation

Les usagers habitués à consommer par injection ont souvent du mal à envisager un autre mode de consommation. D'une part, certains décrivent parfois une véritable dépendance du geste de l'injection, et d'autre part, ils sont persuadés que le « flash » n'est possible qu'avec l'injection intraveineuse. Cela est en partie vrai pour les opiacés, mais pas pour la cocaïne dont la forme « base » (crack, caillou) provoque un flash lorsqu'elle est fumée. A ce propos, il paraît moins toxique pour l'organisme de préparer la « base » avec du bicarbonate de soude plutôt qu'avec de l'ammoniaque. La formule est 1/3 de bicarbonate de soude pour 2/3 de cocaïne⁽³⁾.

Diminuer la fréquence des injections

La consommation de cocaïne par injection est très difficile à contrôler. Cependant, il semble possible d'apprendre à gérer un peu mieux l'usage de cette drogue⁽⁴⁾. Conseiller par exemple de « planifier » la consommation (une « soirée cocaïne » plutôt qu'une consommation quotidienne). Retarder au maximum la première injection, car il sera plus difficile de retarder les suivantes. Prévoir un budget et essayer de s'y tenir (ne pas acheter plus de cocaïne que prévu, ne pas sortir avec trop d'argent ou avec une carte de crédit).

Améliorer l'hygiène d'injection, promouvoir l'utilisation de matériel de réduction de risques⁽⁵⁾

Certains usagers ne voudront cependant pas changer de mode de consommation. Il est alors important de revoir avec eux leur technique de préparation et d'injection pour limiter les risques.

L'utilisation de matériel stérile à chaque injection : nous constatons que beaucoup d'usagers réutilisent encore plusieurs fois le même matériel. Cette pratique reste dangereuse, car les risques d'infections bactériennes augmentent avec la réutilisation du matériel. De plus, ce matériel reste vecteur de virus comme le VIH ou les virus des hépatites si la personne est contaminée. Les usagers devraient donc se procurer suffisamment de matériel stérile avant d'acheter leur drogue.

Il convient également d'insister sur la stérilité (ou la propreté) du matériel « annexe » comme la cuillère, l'eau, et les cotons filtres.

Le lavage des mains : les principaux germes incriminés lors des infections sont des germes de l'environnement, avec dans plus de la moitié des cas la présence de Staphylocoques dorés. Le mécanisme de la contamination est probablement lié au coton ou filtre de cigarette que l'on roule entre les doigts pour former une boulette qui servira à filtrer le produit en l'aspirant avec la seringue au travers de ce coton. Un manque d'hygiène des mains entraînera donc la contamination du coton et du produit. Après l'injection, il convient de se laver les mains à nouveau. Les usagers compriment souvent le point d'injection pour arrêter l'hémorragie après l'injection. Si la personne est porteuse du HIV ou d'une hépatite virale, la présence de sang sur les doigts est un vecteur possible de contamination de l'entourage. Actuellement, la plupart des kits d'injection disponibles proposent des seringues munies de filtres stériles. Il convient de conseiller d'utiliser ce matériel plutôt que les filtres artisanaux.

Ne pas réutiliser, donner ou accepter des cotons ayant déjà servi : Un coton déjà utilisé contient toujours un peu de drogue. Certains usagers conservent et « cuisinent » ces cotons, qui sont souvent restés plusieurs jours dans un petit sachet ou paquet de cigarettes dans la poche de l'utilisateur, de manière à récupérer un peu de produit lorsqu'ils sont en manque. Cette pratique est à haut risque d'infection bactérienne ou mycotique. Elle est par ailleurs à risque de contamination virale, notamment par le HCV si la personne qui donne ou qui vend ses propres cotons est elle-même porteuse du virus.

L'acide citrique, le citron ou le vinaigre ? En général, la cocaïne se dissout dans l'eau, même sans être chauffée. Toutefois, parmi les drogues de rue parfois consommées en même temps que la cocaïne (surtout l'héroïne ; le mélange cocaïne/héroïne s'appelle alors « Speedball »), certains produits ne peuvent se diluer sans rajouter un agent acide. Les usagers ont longtemps utilisé du jus de citron ou du vinaigre pour diluer leur drogue. La plupart des kits d'injection disponibles proposent de petits sachets d'acide ascorbique. L'utilisation de ces sachets reste moins risquée qu'un vieux citron utilisé depuis plusieurs jours.

L'eau de dilution : il convient d'utiliser de préférence les petits flacons d'eau stériles disponibles dans les kits d'injection ou dans les pharmacies. A défaut, l'eau courante peut être utilisée, dans la mesure où elle est ponctionnée sous le jet du robinet. Eviter l'eau qui stagne dans un verre depuis plusieurs heures, surtout si plusieurs personnes injectent dans le même lieu et trempent chacun leur seringue dans la même eau. Ne jamais utiliser l'eau de la cuvette des toilettes, des flaques, du lac, etc.

Les lieux d'injection : la consommation de drogues dans la rue reste plus risquée que la consommation dans un lieu « privé ». Les toilettes publiques, souvent utilisées pour s'abriter durant l'injection restent à haut risque. D'une part, les risques de contacts entre le matériel d'injection et des bactéries est maximal, d'autre part, en cas d'overdose, l'accès des secours sera rendu plus difficile. Dans une moindre mesure, les caves, parking, cages d'escalier sont également des lieux à risques. Dans certains cantons, des locaux d'injection et des lieux d'accueil avec possibilité d'injection ont été créés⁽⁶⁾. Outre une bonne hygiène et la disponibilité de matériel d'injection stérile, ces lieux sont encadrés par un personnel compétent et formé. Les usagers qui fréquentent ces locaux limitent donc la plupart des risques liés aux injections. D'autre part, en cas de problème, une assistance et des secours sont prodigués immédiatement.

Améliorer la technique d'injection, préserver le capital veineux⁽⁷⁾

Il est préférable de choisir une veine de préférence sur la base de l'avant-bras. Si possible, éviter les mains ou les pieds et ne jamais s'injecter dans le cou, ni dans le pénis. Varier les sites d'injections, toujours injecter en direction du cœur de manière à ménager les veines et réduire les risques de stase.

Introduire l'aiguille dans la veine avec un angle d'environ 45°, vérifier que l'aiguille est bien dans la veine en tirant un peu sur le piston : un peu de sang doit remonter dans la seringue. Retirer le garrot avant d'injecter, et injecter lentement. Après l'injection, ne faire qu'un seul reflux de sang pour «rincer» la seringue. Comprimer le point d'injection avec un tampon sec.

Après l'injection, se débarrasser du matériel souillé dans un récipient de sécurité.

CONCLUSIONS

Si la consommation de drogues, légales ou illégales, présente des risques importants pour la santé, la consommation par injection reste la plus dangereuse, notamment au regard des risques infectieux. Néanmoins, dans une logique de réduction des risques, nous affirmons qu'il est possible de consommer de l'héroïne ou de la cocaïne, même par injections intraveineuses, en évitant nombre de problèmes de santé comme le Sida ou les hépatites virales.

Les intervenants qui travaillent dans les structures d'aide et de soins pour usagers de drogues sont régulièrement amenés à rencontrer des personnes qui ne sont pas (ou pas encore) prêtes à envisager l'abstinence. Le type d'informations ou de conseils décrits dans cet article peuvent être un bon moyen pour entrer en contact, définir des objectifs modestes mais réalistes susceptibles d'entraîner l'adhésion de ces usagers « qui ne demandent rien ».

Les enjeux sont de taille : si l'objectif à court terme est centré sur le maintien de la santé dans cette population, cette approche est par ailleurs souvent un bon moyen pour entrer en contact et créer une alliance thérapeutique avec les usagers de drogues « actifs ». Enfin, cette démarche suppose une approche dépourvue de jugement, et centrée sur les besoins de l'utilisateur à un moment donné de sa trajectoire.

REFERENCES

1. Besson J. « La cocaïne, nouvel obstacle à la politique européenne de réduction des risques ». *Toxicomanies à l'aube du 3^{ème} millénaire : une approche globale*. France Europe Edition livre. 1999. 115-119
2. Musset T, Broers B. « Problèmes de santé liés à l'usage des drogues illégales : évolution des motifs d'hospitalisation pour les usagers de drogues traités à l'hôpital cantonal de Genève entre 1993 et 1998 ». *Bulletin des médecins Suisses*. 1999 ;80 :Nr 34. 2059-2063
3. Van den Boomen T. « Kitchen capers ». *Main Line. Special Edition 8th international Conference on the reduction of Drug Related Harm*. 1997. 12-13
4. Kools J.P. « Self control ». *Main Line. Special Edition 8th international Conference on the reduction of Drug Related Harm*. 1997. 12-13
5. Imbert E. et col. « Contaminations virales liées à l'injection. Mécanisme de transmission. Prévalence des pratiques à risques. Nouvelles stratégies de prévention ».
6. Haemming R. « Safe Injecting Facilities » . *12th international Conference on the Reduction of Drug Related Harm*. New Delhi. April 1-5 2001
7. Derricot J, Preston A. « The Safer Injecting Handbook ». *Publication Department, ISDD, Waterbridge House, 32-36 Loman Street London SE1 0EE*

INTERNET

<http://www.steribox.tm.fr/francais/chercheur/virus.htm>

Nous avons lu pour vous

Cette rubrique vous propose une revue récente de la littérature internationale parue ces derniers mois. Il s'agit d'une expérience nouvelle pour nous et c'est pourquoi nous souhaiterions recevoir tous les articles ou commentaires que vous avez vus récemment et qui vous paraissent important pour la pratique de la médecine de l'addiction. Par ailleurs nous sommes spécialement intéressés par des enquêtes ou des études faites en Suisse-romande qui pourraient être développées plus largement dans cette rubrique. N'hésitez donc pas à nous en faire part!

Responsable de la rubrique : Dr B.Broers HUG, Division d'abus de substances, 2, rue Verte, 1205 Genève, e-mail :
mailto:barbara.broers@hcuge.ch

SMOKING CESSATION AND THE COURSE OF MAJOR DEPRESSION: A FOLLOW-UP STUDY A. Glassman et al. Lancet 2001, 357: 1929-1932

Les fumeurs avec des antécédents de dépression majeure ont moins de chance de réussir un sevrage de la nicotine. Le but de cette étude est d'évaluer si l'abstinence de tabac augmente le risque de dépression.

100 fumeurs (> 1 paquet /jour), avec des antécédents de dépression majeure (mais sans symptômes actuels de dépression et sans traitement anti-dépresseur depuis > 6mois) étaient inclus dans un programme de sevrage de tabac (2 mois), puis suivis pendant 6 mois. L'abstinence de tabac était vérifiée par la mesure de cotinine dans le sang.

Suivi à 6 mois : 76 personnes (76%). 42 étaient abstinents à 6 mois (55%), 34 avaient rechutés. Parmi les 42 abstinents, 13 avaient un nouvel épisode de dépression majeure (31%, après 6 mois) ; parmi les 34 qui avaient repris les anciennes habitudes, 2 présentaient un nouvel épisode de dépression (5.9%, après 6 mois) : OR 7.2. Le risque de nouvel épisode dépressif était similaire dans le 1^{er} et 2^{ème} trimestre après l'arrêt de tabac.

Conclusion : les fumeurs avec des antécédents de dépression majeure sont à haut risque de présenter un nouvel épisode dépressif quand ils arrêtent le tabac. La question de l'utilité d'un traitement « prophylactique » (bupropion ? anti-dépresseur habituel ?) dans ce groupe cible lors de l'arrêt de tabac se pose.

BUPROPION SR WORSENS MOOD DURING MARIJUANA WITHDRAWAL IN HUMANS.
M. Haney et al. Psychopharmacology 2001, 155 : 171-179

Une irritabilité et des symptômes dépressifs font partie du tableau clinique de sevrage de marijuana, comme pendant le sevrage de tabac. Le but de cette étude est d'évaluer si la bupropion (ayant une certaine efficacité lors de sevrage de la nicotine) peut diminuer les symptômes de sevrage de la marijuana.

Design : essai randomisé, cross-over, double aveugle. Dix participants, gros fumeurs de marijuana, recevaient la bupropion (300 mg/jour) ou un placebo pendant 11 jours en ambulatoire (et tout continuant à fumer), avant d'être hospitalisés pendant les 17 jours suivants. Lors des premiers 4 jours d'hospitalisation, les sujets fumaient 5 joints/jour (2.8% THC). Par la suite, ils fumaient des joints placebo (0% THC), ce qui équivaut à un sevrage aigu de marijuana. Finalement, les sujets sortaient, recevaient l'autre traitement (bupropion ou placebo) pendant 11 jours et repartaient pour 17 jours d'hôpital, selon le régime décrit auparavant.

Résultats : bupropion avait peu d'effet (humeur, comportement, sommeil) quand les sujets fumaient encore leur marijuana. Par contre, lors du sevrage, les sujets sous traitement de bupropion présentaient plus de symptômes d'irritabilité, d'agitation, de dépression et de troubles de sommeil comparé au groupe placebo.

Conclusion : la bupropion ne semble pas de traitement prometteur pour le sevrage de marijuana

NB : Pour la prochaine édition de Flash-info nous vous promettons une mise à jour sur l'utilisation de la bupropion (Zyban®), ses indications et ses effets secondaires.

COMPARISON OF INDIVIDUAL AND GROUP COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY FOR ALCOHOL AND/OR DRUG-DEPENDENT PATIENTS.
Marques & Formigoni . Addiction, 2001, 96: 835-846

Dans un centre ambulatoire public de traitement des dépendances (alcool et autres substances) au Brésil, 155 patients ont été inclus de manière randomisée dans l'un des deux groupes suivants : « thérapie individuel », ou « thérapie de groupe ». Le contenu (approche cognitivo-comportementale) et la durée du programme (8 mois) étaient standardisés et similaires dans les 2 groupes.

Les résultats après 15 mois de suivi ne démontre pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la compliance thérapeutique et la diminution de consommation d'alcool et d'autres substances.

Conclusion : comparé à l'approche individuelle, la thérapie de groupe présente la même efficacité à moindre coût dans la prise en charge des abus de substances.

Et pour finir, une compilation de 3 articles important sur le rôle du médecin généraliste dans les soins de la maladie addictive et parus en 2001 dans le JAMA (JAMA. 2001, October 10; 286, (14))

1) INTEGRATING PRIMARY MEDICAL CARE WITH ADDICTION TREATMENT : A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

C Weisner et al. P 1715-1723

2) METHADONE MAINTENANCE IN PRIMARY CARE . A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.

DA. Fiellin et al. p1724-1731

3) GENERALIST PHYSICIANS AND ADDICTION CARE : FROM TURFING TO SHARING THE TURF.

MD Stein, PD Friedmann, éditorial, 1764-65

En Suisse, des médecins généralistes s'occupent de la prescription de méthadone pour une proportion importante de personnes toxico-dépendantes. La plupart des centres spécialisés dans le traitement des dépendances ont intégrés au moins un médecin généraliste dans leur équipe. L'efficacité de cette implication importante des médecins généralistes dans les soins prodigués aux usagers de drogue n'est guère contestée, même si les bases scientifiques de cette approche manquaient à ce jour. Les 2 essais randomisés cités y remédient.

Weisner et al démontrent que les patients présentant une co-morbidité somatique bénéficient de l'intégration de médecins généralistes à des équipes pluridisciplinaires rattachées à des centres spécialisés dans le traitement de la dépendance. Ces bénéfices portent tant sur l'état général de ces patients, que sur l'abstinence (dont la durée et le taux sont accrus). En tenant compte de la haute prévalence de maladies somatiques dans cette population cible (hépatite C, HIV, bronchites chroniques, abcès), la nécessité d'intégrer des médecins généralistes à ces équipes pluri-disciplinaires paraît incontestable.

Aux USA, la prescription de méthadone est limitée par la loi aux centres spécialisés. Environ 20% des personnes héroïnomanes sont au bénéfice de programmes de maintenance sous méthadone (PMM) La prescription médicale d'héroïne est par ailleurs en augmentation, et de plus en plus de personnes sont en attente de tels traitement. Pour tester la faisabilité et l'efficacité d'un PMM chez le praticien, *Fiellin et al* a étudié des patients « stabilisés » (i.e. examens d'urines négatifs tant pour l'héroïne que pour la cocaïne depuis > 1 année, ayant un logement et du travail !!!) et bénéficiant d'un traitement de maintenance par méthadone depuis un an au moins. Ces patients étaient aléatoirement répartis en 2 groupes : « poursuite PMM » (n=25), versus « médecins généralistes » (n=22). Ces médecins généralistes étaient des volontaires ayant reçu une formation de base en médecine de l'addiction et ayant accès à un manuel « on-line ». Le suivi à 6 mois montrait que l'évolution dans ces 2 groupes était similaire, les patients suivis au cabinet étant cependant nettement plus satisfaits de leur prise en charge.

Commentaire : *On peut cependant s'interroger sur des critères de « stabilisation » aussi sévères avant d'envisager de référer de tels patients à des médecins généralistes, ainsi que sur le niveau d'engagement et de formation de ces derniers. Il est par ailleurs intéressant de relever que, dans cette même étude, les analyses de cheveux montraient des traces d'héroïne et/ou de cocaïne dans plus d'un tiers des cas, alors qu'il s'agissait pourtant de patients cliniquement très stables...*

Stein et Friedmann s'interrogent sur les possibilités de développer un modèle de collaboration entre généralistes et spécialistes des addictions tels que ceux qui existent déjà pour d'autres maladies chroniques. A titre d'exemple, le médecin généraliste peut s'occuper d'un patient présentant un angor stable, référer celui-ci au cardiologue en cas d'angor instable, et reprendre le relais après stabilisation de l'angor. Un modèle similaire portant sur la prise en charge de patients toxicomanes semble pertinent aux auteurs de cet article, basé sur un suivi régulier par les médecins généralistes d'une partie de personnes toxico- ou alcoolo-dépendantes, avec la possibilité de consultation spécialisée en cas de

« décompensation ». Les auteurs soulignent aussi que, pour le généraliste bien formé (surtout en approche motivationnelle...) et qui arrive à avoir une relation de confiance et de durée avec des patients dépendants, le travail est « rewarding and challenging ».

Résumé de congrès...

3^{EME} CONFERENCE EUROPEENNE DE LA SRNT (SOCIETY FOR RESEARCH ON NICOTINE AND TOBACCO) PORTANT SUR LE SUJET « PROGRES DANS LES NEUROSCIENCES ET LA PHARMACOLOGIE DE LA NICOTINE ».

Patrick. Bodenmann, Chef de Clinique adjoint, Policlinique Médicale Universitaire de Lausanne

INTRODUCTION

Du 19 au 22 septembre courant s'est tenue à Paris la 3^{ème} conférence européenne de la SRNT (Society for Research on Nicotine and Tobacco) portant sur le sujet « Progrès dans les neurosciences et la pharmacologie de la nicotine ».

La SRNT a été créée en 1994 aux Etats-Unis ; ses missions sont de stimuler la génération et la diffusion de nouvelles connaissances sur la nicotine dans tous les domaines, depuis la biologie moléculaire jusqu'au phénomène social. Une société européenne est en cours de constitution, les deux conférences précédentes ayant eu lieu à Copenhague en 1998 et à Londres en 1999. La 4^{ème} conférence européenne est prévue à Santander (Espagne) en octobre 2002.

Les principaux sujets évoqués lors de cette conférence ont été la neurobiologie de la nicotine, l'association dépendance nicotinique à certains troubles psychiatriques et/ou neurologiques, et les aspects génétiques de la nicotine pouvant avoir une répercussion au niveau thérapeutique.

NEUROBIOLOGIE DE LA NICOTINE

Après avoir passé la barrière hémato-encéphalique, la nicotine plasmatique va se fixer au niveau de récepteurs acétylcholinergiques nicotiques. Ceux-ci, essentiellement distribués au niveau cérébral (récepteurs $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 7$, $\beta 2$ et $\beta 4$), se retrouvent également au niveau sanguin (lymphocytes, polymorphonucléaires) et au niveau de la musculature. La nicotine entraîne une stimulation en cascade des noyaux ventro-thalamiques antérieurs, puis, via la dopamine, des noyaux meso-accumbens (« centres de l'addiction », puisque sensible à la nicotine, l'alcool, la cocaïne)⁽¹⁾. Ces derniers noyaux peut également être stimulé par d'autres neurotransmetteurs parmi lesquels le glutamate à point de départ du cortex et des amygdales.

Selon la nature de l'interaction entre la dopamine et les noyaux meso-accumbens (et dépendant des récepteurs nicotiques stimulés), cette interaction pourra entraîner une diminution de certains symptômes chez le patient schizophrénique, et être à l'origine d'une association négative entre le tabagisme et certaines maladies neuro-dégénératives (parmi lesquelles la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ayant également été évoquée mais les preuves étant moins consistantes à l'heure actuelle); La dépression pourrait entraîner une augmentation de risques de dépendance à la nicotine (OR=3.0), et le fait de fumer pourrait favoriser la dépression (OR=1.9). Signalons à ce sujet que l'un des principaux traitements de la dépendance nicotinique est le Zyban[®]. Cet ancien antidépresseur, utilisé sous la forme de Wellbutrin[®] s'était caractérisé par un effet antidépresseur moyen mais les patients avaient tendance à pouvoir quitter plus facilement leur dépendance nicotinique.

DEPENDANCE NICOTINIQUE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

L'étude de *Tony P. George* et al. porte sur l'interaction entre la cessation tabagique et la schizophrénie (« *Smoking cessation in schizophrenic disorders : towards the development of effective treatments* », *Tony P. George, Division of Substance Abuse, Yale University School of Medicine, USA*).

Le but était de déterminer le rationnel de la nécessité et de développer des traitements pour la dépendance nicotinique chez les schizophréniques, sachant que la prévalence de fumeurs est particulièrement importante dans cette population (de 58 à 88% versus 25% de la population générale). Il existe probablement des raisons génétiques, physiopathologiques et environnementales à cet état de fait. On relève à ce sujet que certains symptômes chez les patients schizophrènes sont améliorés par la nicotine et le fait de fumer, alors que la cessation tabagique ne semble pas influencer significativement sur les symptômes positifs et/ou négatifs de la schizophrénie. Plusieurs pistes semblent intéressantes : les derniers traitements neuroleptiques atypiques entraîneraient une amélioration de la symptomatologie schizophrénique tout en facilitant une diminution de la consommation tabagique. L'usage de substituts nicotiniques et/ou du Zyban® semble être sûr, avec une augmentation du taux d'abstinence lors d'usage de ces produits, surtout en association avec des neuroleptiques de dernière génération. Les études en cours permettent de constater que non-seulement la modulation de récepteurs nicotiniques pourrait avoir une valeur thérapeutique sur le traitement de la dépendance nicotinique chez les schizophrènes mais aussi sur certains symptômes de la schizophrénie. D'où l'intérêt d'avoir plus d'agonistes et d'antagonistes aux récepteurs nicotiniques pour pouvoir comprendre plus précisément la physiopathologie des récepteurs nicotiniques chez le schizophrène (et non seulement chez le schizophrène fumeur).

GENETIQUE

Environ 80% de la nicotine plasmatique est métabolisée par le cytochrome P450 2A6 en cotinine inactive. Cette métabolisation est associée à l'activation de pro-carcinogènes et de toxiques. Il semble exister une grande variabilité génétique de ce cytochrome (différence entre allèles, différences raciales)⁽²⁾. Ces différences génétiques expliquent l'existence de « métaboliseurs lents » de nicotine. Ceux-ci présentent par définition des taux de nicotémie plus élevés que la population générale à un temps donné, à consommation égale. Par conséquent, ces « métaboliseurs lents » fument moins, deviennent moins dépendants, et peuvent mettre fin à leur consommation relativement facilement. Ils sont ainsi mieux protégés, notamment face aux atteintes néoplasiques, en raison d'une consommation moindre de tabac. A noter que certaines personnes n'auraient pas de cytochrome P450 2A6 (environ 5% de la population). Il est donc évident qu'il existe un intérêt de développer un inhibiteur-modulateur de ce cytochrome d'un point de vue thérapeutique. Actuellement, 2 substances candidates sont en cours d'évaluation : le *methoxsalen* et le *tranyl cypromine*.

REFERENCES

- 1 *The dopamine hypothesis for nicotinic dependence-time for a re-evaluation, David J.K. Balfour, Department of Psychiatry, University of Dundee Medical School, Scotland UK*
- 2 *Genetically variable nicotine metabolism : role in smoking, cancer and novel therapeutics , Edward M. Sellers, Rachel F. Tyndale. Department of Pharmacology, Medicine and Psychiatry, University of Toronto, Canada)*

Comité de rédaction

Dr B.Broers HUG, Division d'abus de substances, 2, rue Verte, 1205 Genève,
E-mail : mailto:barbara.broers@hcuge.ch

Dr A-F. Chevalley, Division d'abus de substances, 2, rue Verte, 1205 Genève
E-mail : mailto:anne-francoise.chevalley@urbanet.ch

Dr B.Favrat, Policlinique Médicale Universitaire, 19, rue César-Roux, 1005 Lausanne
Email : mailto:bernard.favrat@hospvd.ch

Dr S.Doll, Policlinique Médicale Universitaire, 19, rue César-Roux, 1005 Lausanne
Email : mailto:sebastien.doll@hospvd.ch