



**Santé
Réduction des Risques
Usages de Drogues**

SWAPS n° 18



Le point sur

Congrès américain sur les pharmacodépendances : le scoop n'était pas au rendez-vous

par Florence Arnold-Richez

Plus de mille chercheurs se sont réunis du 17 au 23 juin derniers à Porto Rico pour la 62ème édition annuelle du Collège scientifique concernant les problèmes d'addictions (College on Problems of Drug Dependence, CPDD). C'est beaucoup, c'est solennel et ça ressemble à une grand-messe scientifique.

De fait, cette livraison du congrès annuel du CPDD, auquel les Européens participent de plus en plus nombreux, en est une: les communications sont aussi nombreuses que touffues, parfois surprenantes, voire déconcertantes. Il n'est pas rare de lire sur les panneaux de posters "*nous avons posé une hypothèse, nous avons lancé le protocole, nous avons cherché et... nous n'avons rien trouvé!*". Nous sommes venus, nous avons vu... et nous avons perdu! Il faut dire que pour les équipes de chercheurs américains, il est vital de communiquer coûte que coûte, fût-ce au prix d'un bilan négatif, pour justifier des fonds privés reçus. Et puis, comme nous le disait en riant ce grand barbu sympathique du Beth Israël Hospital de New-York, "*reconnaître un échec, c'est progresser... et éviter à soi-même et aux autres de persévérer dans une fausse piste*". Po-si-ti-vons!

Sur les linéaires de la grande surface de la Drug dependence de cette année, donc: les toxicomanies des adolescents, les différences de comportements entre les hommes et les femmes, les progrès de la neuroscience (en particulier en ce qui concerne les explorations par imagerie cérébrale) et les modalités de traitements. Avec quelques "sessions" sur le jeu pathologique, l'usage de stéroïdes anabolisants, la MDMA. Et encore le tabac...

Les différences homme-femme

Selon certains chercheurs, les spécificités sexuelles jouent un rôle non-négligeable dans les comportements addictifs.

L'équipe du Dr Kathryn Cunningham¹ a ainsi démontré le rôle potentialisateur des œstrogènes sur les effets stimulants de la cocaïne chez les rats de laboratoire.

Un autre travail, conduit par l'équipe du Dr Marc Kaufman², a mis en évidence un effet protecteur des œstrogènes contre les effets vasoconstricteurs de la cocaïne chez les femmes, en mesurant leur débit sanguin cérébral (en première partie de cycle) et celui des hommes après des injections de cocaïne.

Quant à Suzette M. Evans, Margaret Haney et Richard W. Foltin³, ils ont remarqué que les femmes ressentaient bien plus fortement les effets agréables de la cocaïne pendant la phase folliculaire de leurs cycles que pendant la phase lutéale, alors que l'effet sur leur fréquence cardiaque était semblable pendant les deux phases.

En ce qui concerne les effets de la MDMA (ecstasy), il semblerait, en revanche, que les femmes soient plus à même de souffrir de la neurotoxicité du produit que les hommes, si l'on en croit le travail mené par l'équipe du Dr L. Reneman⁴

Enfin, une étude espagnole conduite par C. Blanco, J. Saiz-Ruiz et A. Ibanez⁵ va jusqu'à montrer que chez les joueurs pathologiques les antécédents psychopathologiques des hommes et des femmes sont différents: les femmes ont plus fréquemment dans leur histoire des traumatismes ou des antécédents psychiatriques que les hommes, qui, eux, présentent plus souvent qu'elles des conduites d'abus de drogues et des problèmes psychopathologiques.

Diminuer les "bons effets" des drogues

Parmi les voies de recherche actuellement à l'étude: la mise en évidence de substances qui interfèrent avec les effets des drogues sur le cerveau.

L'ethanol pourrait par exemple avoir des effets sur certaines protéines cérébrales (des récepteurs) qui seraient sensibles également au cannabis.

L'équipe du Dr R.S. Mansbach⁶ ainsi montré qu'un nouveau composant antagoniste (CB1-sélectif SR) bloque les effets du cannabis et diminue la consommation d'ethanol chez la souris. D'après cette hypothèse, on pourrait donc aussi freiner la consommation d'alcool en bloquant ces récepteurs spécifiques du cannabis.

Plusieurs travaux se sont d'ailleurs orientés dans cette direction, en identifiant notamment que la stimulation d'un récepteur opiacé kappa du cerveau semblait réduire l'effet "planant" de différentes autres drogues (alcool, cocaïne, PCP...). Bien des recherches se tournent donc vers la

diminution des " bons effets " des drogues, dans l'espoir que celle-ci entraînera un moindre désir d'en prendre.

Des études conduites l'une par le Dr R. T. Jones⁷, l'autre par le Dr A. Van den Eyden⁸, montrent qu'il est possible d'agir sur le craving. La première concerne un I.M.A.O (le Selegeline) administré par patch transdermique, qui réduit le craving pour les injections de cocaïne chez l'homme; la seconde, le pramipexole, un nouvel antiparkinsonien (sélectif du récepteur D3) testé chez les rats qui agirait sur l'euphorie ou le craving, selon la dose administrée.

La prise en charge des futures mères substituées

De son côté, l'équipe française du Laboratoire de psychiatrie de l'Université Victor Segalen de Bordeaux⁹ a montré que les syndromes de manque chez les nouveau-nés de mères substituées à la buprénorphine étaient moins fréquents, moins sévères, et duraient moins longtemps que ceux des nouveaux-nés de mères traitées par la méthadone. Ils ont, pour ce faire, repris tous les dossiers de la cohorte des sujets admis en traitement à la buprénorphine au sein des réseaux de médecins de ville et de spécialistes en toxicomanie de la région Aquitaine, et analysé tous les dossiers concernant les grossesses sur une période de trois ans (1996-1999): soit un total de 415 sujets traités, parmi lesquels 103 femmes dont 18 enceintes. L'âge moyen des mères au moment de l'accouchement était de 29 ans, substituées à la buprénorphine en moyenne pendant 1,2 an.

Seuls 14 bébés sont nés, 2 grossesses s'étant terminées par une interruption volontaire et 2 autres par une fausse-couche. Ils sont nés à terme, entre 37 et 41 semaines de gestation, avec un poids moyen de 2999g. Huit d'entre eux ont présenté un syndrome de sevrage 2 jours après leur naissance, et 5 ont dû être traités pour celui-ci. Ce syndrome était toutefois nettement atténué et durait moins longtemps que celui que l'on a pu évaluer, pendant la même période et dans le cadre de cette étude, chez les nouveau-nés de mères substituées à la méthadone.

Dosages en question

En dépit des nombreuses observations publiées à ce sujet, les dosages de méthadone pendant les grossesses de futures mamans sous traitement de substitution se heurtent toujours à de nombreuses réticences. Et bien des médecins refusent encore de donner au moins 80 mg par jour de méthadone, voire plus (80 à 120 mg pour obtenir un pic plasmatique optimum de l'ordre de 400 ng/ml à 24 heures), à ces futures mères au cours du dernier trimestre de leur grossesse.

K. Kaltenbach, V. Berghella, J. Drozdick et M.K. Hill¹⁰ ont présenté une étude concernant 45 femmes en traitement de maintenance à la méthadone

durant leur grossesse dans un programme souple, global, personnalisé, d'une unité spécialisée prévoyant des dosages adaptés à la prévention de l'apparition de symptômes de manque, à la suppression du craving, à l'inhibition des effets euphorisants de l'héroïne... 5 à 10 jours après l'induction, les médecins procédaient à une prise de sang, 20 à 24 heures après la prise de la dose journalière fixée, pour mesurer les taux résiduels plasmatiques de méthadone: parmi les 45 femmes, 20 avaient des taux résiduels plasmatiques thérapeutiques de l'ordre de 200 ng/ml ou plus. La dose moyenne de méthadone donnée était de 128 mg et les taux résiduels plasmatiques moyens étaient de 310 ng/ml. Les 25 autres femmes avaient des taux inférieurs à 200 ng/ml : 40% d'entre elles n'avaient pris que 61 mg de méthadone en moyenne par jour et avaient donc un taux résiduel infra-thérapeutique de 100 ng/ml. La majorité prenaient une dose moyenne supérieure à 80 mg de méthadone par jour et étaient encore sous-dosées puisque leur taux résiduel plasmatique moyen était de 130 ng/ml. A doses égales, il existe donc une grande variabilité entre les taux sanguins chez les femmes enceintes. D'où la nécessité de mesurer régulièrement leurs dosages plasmatiques de méthadone en tablant toujours sur une dose quotidienne d'au moins 80 mg pour assurer une bonne stabilisation de leur maintenance.

Réduction des risques

Aux Etats-Unis, la mise à disposition de matériel d'injection et les programmes d'échange de seringues sont encore confidentiels. Une étude multicentrique¹¹ réalisée dans 4 Etats (Missouri, Colorado, Connecticut et Kentucky) montre que les réglementations concernant la vente, l'achat et la possession de matériels d'injection sont encore très variables. Et si 42 Etats ne disposent pas de lois prohibant la vente OTC (libre) des seringues, on sait que les pharmaciens peuvent en refuser la délivrance à des toxicomanes ou y mettre des restrictions. Des assistants de recherche (RA) hommes, femmes, noirs, blancs et hispaniques, ont donc été recrutés pour procéder à l'achat de matériel d'injection dans une centaine de pharmacies rurales et urbaines de chacun des sites de l'enquête. Dans le Missouri, 47% des 400 tentatives d'achat se sont soldées par des refus de vente, directs ou indirects (47% en zone urbaine contre 34% en zone rurale). Dans les zones urbaines, la race et le sexe des RA n'ont apparemment pas été des motifs de refus, alors que dans les zones rurales, les RA blancs essayaient notablement plus de refus que les RA afro-américains (58% contre 20%). Les résultats des autres sites devraient permettre de mettre en lumière tous les facteurs de résistance sur le terrain et d'améliorer la prévention de la contamination par le virus du sida.

Laurent Gourarier de l'équipe¹² du Centre Monte Cristo (Hôpital Laënnec, Paris) a pour sa part exposé les raisons pour lesquelles le nombre des overdoses (OD) avaient notablement baissé en France entre 1994 et 1998. A

qui et à quoi attribuer ce bon résultat? Aux programmes d'échanges de seringues? Au dispositif médico-social d'urgence de première ligne (boutiques, sleep'in...)? A l'efficacité accrue de la répression? Au développement très important des programmes de substitution en France depuis 1994? Pour Laurent Gourarier, le resserrement de la répression et surtout la croissance quasi-exponentielle des traitements de substitution (56 patients sous méthadone en 1993, 70 000 aujourd'hui sous méthadone ou buprenorphine) avec, depuis 1994, la possibilité pour les médecins généralistes de prescrire des traitements de substitution dans leurs cabinets, sont responsables de cette chute du nombre des OD dans notre pays. D'ailleurs, ce sont très précisément dans les régions où l'offre de traitements de substitution est la plus importante que le nombre d'OD a chuté. Restent deux points noirs: l'Ile-de-France et la région PACA où on relève une incidence significative des pratiques de "diversion" et d'injection de la buprénorphine, un "nomadisme" médical qui concernerait, selon les caisses de Sécurité sociale, 3 à 5% des patients en substitution à ce produit (mais un nombre non-négligeable de consommateurs ne présentent pas la demande de remboursement à leur caisse), et un nombre d'OD qui reste important à la sortie d'une incarcération et d'une hospitalisation. Pourtant, tous les spécialistes se demandent si la consommation "au marché noir" de produits de substitution n'a pas un effet préventif sur les OD, même si celle-ci n'est évidemment pas souhaitable. Enfin, il faut également ajouter, comme le faisait remarquer le Pr. Ch. O'Brien de Philadelphie, que nombre d'OD ne sont pas imputables à la seule héroïnomanie mais à la polytoxicomanie, et, en ce qui concerne la buprénorphine, à la prise concomitante de benzodiazépines.

-
- 1) Université du Texas, Galveston
 - 2) Faculté de Médecine de Harvard
 - 3) Université Columbia, New-York
 - 4) Université d'Amsterdam
 - 5) Université de Alcalá, Madrid
 - 6) Laboratoire Pfizer
 - 7) Université de Californie, San Francisco
 - 8) Université de Cincinnati
 - 9) A. Loustaneau, M. Auriacombe, P. Franques, J.P. Daulouède, J. Tignol
 - 10) Département de Pédiatrie et de Gynécologie-Obstétrique du College Medical Thomas Jefferson (Université de Philadelphie)
 - 11) W.M. Compton, J.C. Horton, L.B. Cottler, R. Booth, C. Leukefeld, M. Singer, R. Cunningham-Williams et W. Reich, (Universités de Washington, du Colorado, du Kentucky et Conseil Hispanique de la Recherche)
 - 12) B. Lepère-Prévo, C. Adda, E. Peyret, F. Nordmann et W. Lowenstein)