



Dépendances

Rev Med Suisse 2010; 6: 8-14

J. Besson
C. Bonsack
C. Ferrari, J. Grivel
D. Knobel
A. Luongo
M. Monnat, I. Pache
A. Pelet, A. Rossi
O. Simon, A. Tomei

Addiction

The 2009 news in medicine regarding dependence confirm the bio-psycho-social field of addiction medicine and psychiatry.

First a statement is made about the risk of cardiac arrhythmia in opioid substitution treatments. Then a review of the treatment of C hepatitis shows its importance in an addicted population. In the field of cognitive neuroscience, progress has been made in the knowledge of «craving» and of its endophenotypical components. Electronic medias related disorders are on the border of addiction: a case study is exploring this new domain. At last, recent datas are presented on the relationship between cannabis and psychosis.

Les nouveautés en médecine 2009 concernant les dépendances confirment l'étendue du champ bio-psycho-social de la médecine et de la psychiatrie de l'addiction.

Tout d'abord un point de situation est fait sur le risque d'arythmie cardiaque dans les traitements de substitution opiacée. Puis une revue de l'actualité du traitement de l'hépatite C dans la toxicodépendance en montre la pertinence. Sur le plan de la recherche plus fondamentale, les neurosciences cognitives progressent dans l'approche de la nature du *craving* et de ses composantes endophénotypiques. Les troubles liés aux médias électroniques illustrent les frontières de l'addiction: une étude de cas vient en explorer le contenu. Enfin, des données récentes sur les rapports entre cannabis et psychoses sont présentées.

I. ENJEUX ACTUELS LIÉS À LA PRISE EN COMPTE DU RISQUE D'ARYTHMIE CARDIAQUE DANS LE CADRE DE TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION OPIACÉE

D. Knobel et M. Monnat

Les traitements de substitution sont reconnus comme efficaces dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés.^{1,2} Le modèle helvétique ancré dans la nouvelle révision de

la Loi sur les stupéfiants l'an dernier, consacrant leur prescription dans le cadre d'une prise en charge globale, est une référence internationale. Il nous a semblé utile de revenir sur certains aspects de ces traitements à la lumière de publications de cette année, dans le contexte de leur impact cardiaque.

La pharmacopée contient de multiples molécules ayant un effet opiacé, donc potentiellement intéressant dans une perspective de traitement de substitution. La méthadone est la substance dont l'efficacité est la mieux documentée et dont les formes galéniques (comprimé, gélule, solution) permettent l'utilisation la plus souple. La buprénorphine, de par sa mise sur le marché plus récente, est moins connue. Elle semble toutefois présenter un profil d'indication globalement comparable à la méthadone malgré une galénique moins souple (comprimé sublingual). La diacétylmorphine, quant à elle, semble beaucoup plus efficace que les deux précédentes mais nécessite un cadre d'administration complexe afin de garantir une utilisation cohérente.³ Les autres opiacés, en particulier la morphine et ses formes retard mais aussi les opiacés synthétiques, n'ont pas fait l'objet de nombreuses publications.

Dans la littérature relative à ces molécules est apparue, sur ces dix dernières années, une problématique de complications arythmiques liée à la méthadone, visible à l'ECG par une prolongation de l'intervalle QT. Cette modification du rythme cardiaque est associée à une complication rare et impliquant le pronostic vital, la torsade de pointe. Cette modification de la conduction intracardiaque résulte d'une combinaison de facteurs (predispositions, maladies cardiaques pré-existantes, troubles électrolytiques, prises de substances concomitantes, médications associées, etc.). Il est toutefois accepté un effet dose-dépendant avec un



risque majoré au-delà de 100 à 120 mg/j. Une hypothèse étudiée actuellement implique la forme S du racémate qui, par ailleurs, n'a pas d'activité opiacée, des produits de méthadone disponibles sur le marché suisse, les Allemands ayant choisi de prescrire la forme R purifiée.⁴ Il faut relever que ce phénomène n'a pas, à l'heure actuelle, été observé avec les autres molécules utilisées en substitution comme la buprénorphine ou la diacétylmorphine.

Dans la pratique, les traitements de substitution sont souvent associés à des traitements psychiatriques et somatiques pouvant renforcer cet effet cardiaque indésirable, soit par une prolongation *per se* du QT, soit en influant sur le métabolisme de la méthadone. Parmi les médicaments induisant une prolongation du QT, il faut avoir à l'esprit les neuroleptiques, principalement d'ancienne génération, comme l'halopéridol et la chlorpromazine mais aussi, dans une moindre mesure, ceux de nouvelle génération ainsi que les antidépresseurs ISRS et tricycliques.⁵ Il faut relever ici que l'association neuroleptique-antidépresseur présente, également en l'absence de méthadone, un risque potentiel non négligeable. Parmi les médicaments ayant un impact sur la métabolisation se retrouvent au premier plan les trithérapies VIH, en sachant que tant l'inhibition que l'activation du CYP450 sont problématiques puisque le taux plasmatique de méthadone devient fluctuant.⁶

Ces éléments posés, la question au niveau clinique concerne la marche à suivre pour permettre à un maximum de patients d'être traités tout en assurant une sécurité pharmacologique optimale, car s'il est évident que le risque cardiaque est présent, sa quantification reste sujette à caution.^{7,8} L'établissement de recommandations de pratique pour la détection de la prolongation du QT prenant en compte le seuil d'accessibilité au traitement, nécessairement bas pour une activité de substitution, peut se révéler complexe dans la pondération du risque de recevoir le traitement par rapport au risque de ne pas être en traitement.

Dans cette optique, il faut mentionner la parution cette année de recommandations de pratique d'un groupe d'experts indépendants américains suite à la mise de la méthadone sur la liste de médicaments potentiellement dangereux au niveau cardiaque par la FDA.^{8,9} La plupart de leurs recommandations correspondent à celles émanant des groupes de praticiens spécialisés nationaux (Royaume-Uni, Canada, Suisse). Tous s'entendent sur la nécessité d'informer les patients des risques d'obtenir une anamnèse cardiaque en termes d'antécédents d'arythmie et de syncope, d'être au clair sur les interactions médicamenteuses favorisant la prolongation du QT ou diminuant l'élimination de la méthadone. Les recommandations concordent également quant à la pratique d'un ECG lors de la présence de ces facteurs de risque, en cas d'introduction de nouvelles médicaments augmentant ce risque ou en cas de passage à un haut dosage (entre 100 et 120 mg). Un consensus existe de même sur la stratification du risque en fonction de la mesure du QT, avec un risque moyen pour un QTc entre 450 et 500 ms impliquant un questionnement risque-bénéfice à la poursuite du traitement, et un risque majeur au-delà de 500 ms impliquant l'abandon de la prescription et le passage à d'autres molécules comme la morphine retard ou la buprénorphine.

La recommandation du groupe d'experts américains sur laquelle il y a discussion est celle de l'ECG initial pour tout patient avant traitement. En effet, il s'agirait là d'une étape à accomplir avant le traitement, augmentant par définition son seuil d'accès et donc à l'ensemble des soins qui entourent cette prescription. La mise en place d'une telle directive peut s'avérer complexe tant dans des centres spécialisés qu'en pratique privée, notamment psychiatrique. La position des groupes de spécialistes, en particulier helvétiques,¹⁰ est qu'un ECG devrait se pratiquer lorsque les facteurs de risque sont présents. Par ailleurs, est également évoqué dans la discussion le manque de données confirmant l'impact favorable d'un dépistage systématique.⁸

Pour conclure, nous souhaitons rappeler que les traitements de substitution se déroulent toujours dans une intrication complexe d'éléments médico-psychosociaux. Dans ce sens, une modification du cadre d'utilisation d'une molécule peut avoir des conséquences importantes sur l'accès aux soins globaux. On peut considérer que les recommandations de pratique élaborées par la Société suisse de médecine de l'addiction restent pertinentes, bien que l'ECG systématique de dépistage soit évoqué dans la littérature récente. Par ailleurs, force est de constater que les traitements de substitution restent pauvres en termes d'alternatives pharmacothérapeutiques, même si la pharmacopée opiacée en tant que telle est large. Dans ce sens, nous pouvons souhaiter que des projets tels que ceux récemment publiés sur la diacétylmorphine³ favorisent l'émergence de nouvelles pistes de recherche.

2. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C ET TOXICODÉPENDANCE: QUOI DE NEUF?

A. Pelet et I. Pache

Epidémiologie

L'hépatite C chronique (VHC) est fréquente chez les injecteurs de drogue.¹ Dans le canton de Vaud, la prévalence des patients sous traitement de méthadone (injecteurs et non-injecteurs) infectés par VHC est de 36%, représentant plus de 600 patients en traitement de substitution.²

Recommandations internationales: évolution

Il est actuellement reconnu que l'hépatite C peut être traitée efficacement par ribavirine et interféron alpha pégylé, idéalement par des équipes multidisciplinaires intégrant un suivi somatique, psychiatrique et social.^{3,4} Cependant, malgré une prévalence élevée de VHC chez les patients toxicodépendants, la prévalence de traitement reste basse en raison de la réticence de nombreux professionnels à traiter ce groupe de patients. Cette attitude a été validée par des guidelines internationaux européens et américains publiés dans les années 90,^{5,6} reposant sur le fait que la consommation de drogue était jugée plus dangereuse à court terme que l'infection VHC, que les drogues, et surtout l'alcool, pouvaient à la fois potentialiser les effets secondaires liés au traitement et diminuer la compliance.⁷ Les troubles psychiatriques communs chez les patients toxicodépendants étaient une raison supplémentaire de ne pas effectuer un traitement potentiellement dangereux, particulièrement



dans une population de patients toxicodépendants ayant déjà une prévalence de troubles dépressifs supérieure à la population générale.⁸ Le risque d'abandon du traitement dans cette population a également été jugé élevé,⁹ avec un taux de réponse au traitement par conséquent bas.¹⁰ L'attitude générale était de ne pas débiter un traitement du VHC avant six mois minimum d'abstinence de toute drogue,^{5,6} parfois y compris de la méthadone.¹⁰

Efficacité et coût/bénéfice

Actuellement, plusieurs études montrent que le taux de réponse virale soutenue des patients toxicodépendants est comparable à celui des patients non toxicodépendants,¹¹⁻¹⁵ avec des taux d'adhésion au traitement tout à fait satisfaisants, voire plus élevés que pour d'autres maladies chroniques telles que le diabète, l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive, et ce même lorsque des patients ayant toujours une consommation active de drogues illicites sont inclus. Ces études montrent que, pour des patients motivés à recevoir un traitement, ce dernier est non seulement possible avec de bons résultats, mais surtout souhaitable, même en l'absence d'une abstinence. Les patients toxicodépendants traités dans un centre prescrivant également les traitements de substitution (*one point shopping*) ont de meilleures chances d'obtenir une réponse virale soutenue¹¹⁻¹⁵ en comparaison de ceux traités dans

une consultation d'hépatologie.^{16,17} Le traitement de méthadone est compatible avec un traitement contre le VHC et ne doit pas être arrêté avant ce traitement.¹⁰ Le faible accès des patients toxicodépendants aux traitements contre le VHC est actuellement un problème de santé publique,¹⁸ alors que le rapport coût-efficacité de plusieurs études montre une prolongation de la vie et une diminution totale des coûts par année de vie gagnée chez les patients toxicodépendants en traitement de l'hépatite C.^{19,20}

Rôle du généraliste

Le rôle du généraliste impliqué dans des traitements de toxicodépendance est primordial (tableau 1). Le dépistage et le diagnostic (anticorps anti-VHC, si positif: virémie ARN-VHC avec génotype) permettent d'informer le patient de sa maladie et de discuter des mesures de réduction des risques. Même si aucune étude n'a montré que le dépistage de l'hépatite C chez les toxicodépendants diminue le risque de transmission,²¹ contrairement au VIH, l'efficacité et l'accès possible à un traitement justifient pleinement le dépistage. Indépendamment du choix du généraliste d'assumer ou non le traitement du VHC, son rôle en tant que *case-manager* est d'être capable de déterminer avec le patient et le réseau du patient le meilleur moment pour débiter un traitement. Le soutien de la motivation du patient dans sa démarche de soin avant, pendant et après le

Tableau 1. Hépatite C et toxicodépendance: le rôle du généraliste en tant que <i>case manager</i>			
αFP: alpha-fœtoprotéine; PBF: ponction-biopsie du foie; VHC: hépatite C chronique.			
	Rôle du généraliste	Avec le patient	Pourquoi le faire?
Dépistage	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-VHC • Si positif, virémie ARN-VHC et génotype 	<ul style="list-style-type: none"> • Si test est positif: <ul style="list-style-type: none"> – informer des risques de contamination – discuter réduction des risques 	<p>Informer le patient du diagnostic peut diminuer les risques de contagiosité pour d'autres, permet de parler du traitement et favorise la discussion sur les pratiques à risque</p>
Suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrason hépatique tous les six mois, αFP, PBF à discuter (selon le cas du patient) 	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter de la réduction des risques et de la diminution de l'alcool • Envisager un traitement 	<p>Le patient se sentira pris en charge dans sa maladie et pourra changer ses comportements, en particulier l'injection et le partage de matériel</p>
Traitement envisagé	<ul style="list-style-type: none"> • En parler au patient dès que le diagnostic est posé • Inclure le réseau du patient (conjoint, emploi, assistant social, structures autres, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cibler le meilleur moment pour débiter le traitement • Inclure le patient comme partenaire de la décision 	<p>Le patient devient partenaire de son traitement et la motivation au traitement peut se travailler dans une vision globale en informant le réseau de la priorité du traitement</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Instabilité importante du patient: <ul style="list-style-type: none"> – ne vient pas aux rendez-vous – consommation massive – alcoolisation importante et régulière – décompensation psychiatrique – dépression non traitée ou refus de traitement – indication non soutenue par le réseau du patient – etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter des conditions posées pour débiter un traitement par exemple: <ul style="list-style-type: none"> – logement – peu de consommation, réduction/arrêt de l'alcool – acceptation d'un traitement anti-dépresseur si besoin ou d'une évaluation – etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le patient peut ainsi savoir pourquoi le traitement lui est refusé, et les objectifs définis ensemble peuvent s'inscrire dans un plan thérapeutique motivationnel global par exemple: <ul style="list-style-type: none"> – trouver un logement ou un résidentiel pour débiter le traitement – venir régulièrement aux rendez-vous • Attention: l'accès au traitement ne doit pas être vécu comme un enjeu relationnel ou «punitif»
Traitement débuté	<ul style="list-style-type: none"> • Soutien du patient au niveau psychiatrique • Demande de consultation spécialisée au besoin 	<p>Importance de soutenir le patient durant le traitement: écoute, arrêt-maladie si besoin, rencontre avec les proches, etc.</p>	<p>Le généraliste peut avoir tendance à se retirer de la prise en charge, surtout s'il n'est pas en charge du traitement VHC. Toutefois, dans la pratique, soutenir le patient et participer aux choix thérapeutiques sont importants, surtout si le patient présente des difficultés comportementales (irritabilité, humeur dépressive, difficultés relationnelles avec son entourage, etc.)</p>
Fin du traitement	<p>Poursuivre la prise en charge (attention à la rechute dans la toxicodépendance!)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Définir avec le patient les buts thérapeutiques post-traitement • Poursuivre le soutien 	<p>La fin d'un traitement intense peut être vécue difficilement par le patient qui peut se sentir «abandonné» d'où le risque de rechute!</p>



traitement reste primordial. En cas de besoin, le soutien d'un centre spécialisé en hépatologie ou en addictologie peut aider le praticien dans sa prise en charge. Il est également nécessaire de rappeler au patient qu'il est possible de se réinfecter avec un autre génotype du virus C, même après un traitement ayant conduit à une disparition du virus, et qu'il doit continuer à avoir un strict respect des règles d'hygiène.

3. ASPECTS NEUROCOGNITIFS DU CRAVING

J. Grivel et A. Tomei

Chez les individus souffrant d'addiction, l'exposition à des lieux, des personnes ou des objets précédemment liés à des épisodes de consommation de substances addictives peut induire une envie irrésistible de consommer. Ce phénomène appelé *craving* peut mener à une recherche et une consommation compulsives et être un facteur précipitant de rechute même après de longues périodes d'abstinence.¹ Cette réactivité aux indices contextuels a été interprétée dans le cadre théorique du conditionnement classique.² Selon cette conception, les indices contextuels seraient associés à la consommation de substances addictives et deviendraient ainsi des stimuli ayant eux-mêmes la capacité de produire des réponses conditionnées (recherche et consommation compulsives).

Les mécanismes du *craving* et le processus par lequel les stimuli liés à la consommation de substances addictives obtiennent cette propriété ont fait l'objet de recherches neurobiologiques plus récentes. Il a ainsi été démontré qu'un point commun à toutes les substances addictives est qu'elles provoquent une forte libération de dopamine dans le noyau accumbens en provenance des neurones de l'aire tegmentale ventrale.³ Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, la dopamine libérée par ces neurones n'est pas responsable des états hédoniques, mais constituerait plutôt un puissant signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense dans un contexte précis.⁴ Autrement dit, la dopamine libérée signifierait l'importance d'un événement ou d'un comportement. Ainsi, en encodant les indices contextuels, le cerveau fait en sorte que la probabilité de voir se renouveler ce comportement soit augmentée lorsqu'un tel contexte est retrouvé. Les substances addictives en activant ce système «trompent» donc le cerveau et ses mécanismes d'apprentissage et de renforcement.

Des études chez l'animal montrent en effet que lorsque des stimuli neutres sont associés à la consommation de substances addictives, ils vont, avec la répétition des associations, acquérir la capacité de produire des réponses neurophysiologiques qui peuvent conduire à la recherche compulsive.⁵⁻⁷ De même, des études d'imagerie cérébrale chez des patients souffrant d'addiction ont démontré qu'une exposition à des indices liés aux psychotropes provoque des réponses cérébrales associées à l'expérience subjective de *craving* qui peuvent culminer en des biais comportementaux.⁸⁻¹¹

Les étapes qui séparent l'état de *craving* du comportement effectif de recherche et de consommation compulsives sont sous-tendues par des processus neurocognitifs

fréquemment compromis chez les individus souffrant d'addiction.¹²⁻¹⁴ Il s'agit par exemple de processus liés à la capture et au contrôle de l'attention, à la perception du temps, aux biais mnésiques ou encore au contrôle de l'inhibition.¹⁵⁻¹⁷ L'approche d'endophénotypage neurocognitif, que nous développons à Lausanne, vise directement à examiner le rôle de ces facteurs de vulnérabilité dans l'élaboration des conduites qui mènent à la consommation en état de *craving*. Cette approche a pour finalité le développement d'outils de neuroréhabilitation fonctionnelle permettant de moduler ou de renforcer ces composantes de base dans un but préventif ou thérapeutique.

4. TROUBLES LIÉS AUX MÉDIAS ÉLECTRONIQUES: ÉTUDE DE CAS

A. Luongo, A. Rossi, C. Ferrari et O. Simon

Actuellement, de nouveaux questionnements naissent de l'influence des nouvelles technologies de communication et de loisirs (NTIC). La rubrique «faits divers» vient régulièrement alimenter un discours plutôt alarmiste et diabolisant de l'usage des médias électroniques, insistant pêle-mêle sur les questions de protection de l'enfance (risque éventuel de violence induite, cyber-pornographie), sur les risques possibles d'isolement social, voire d'addiction.¹

Mais que doit-on entendre par l'emploi ici du terme addiction? La presse scientifique demeure relativement avare de travaux aboutis dans ce nouveau domaine et les premières études qui tendent à endosser cette notion de «cyber-addiction» réfèrent à un comportement face au monde virtuel qui regrouperait des symptômes semblables aux toxicomanies ou au jeu pathologique, sur la base d'observations sémiologiques.^{2,3} Il importe toutefois de relever le biais épistémologique qui consiste à limiter le champ d'observation aux symptômes addictifs, alors que les symptômes rencontrés sont susceptibles de s'intégrer en tant que formes cliniques d'autres troubles mentaux, en particulier dans le cadre de troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse ou dépressive.⁴

Afin d'illustrer cette complexité, nous nous proposons de décrire nos observations sur les personnes venues consulter pour un problème de comportement excessif lié aux jeux vidéo *online*, dans un centre de prise en charge ambulatoire, le Centre du jeu excessif (CJE), à Lausanne, spécialisé dans la prévention et le traitement du jeu pathologique et plus généralement l'abord des conduites addictives dites «sans substances». Le but est de repérer les éléments sémiologiques à l'appui des diagnostics différentiels de celui d'addiction comportementale, afin de mettre en relief les différentes clés d'analyse possibles de cette nouvelle catégorie de troubles.

Éléments méthodologiques

Sur 336 consultants observés entre 2001 et 2008, nous avons identifié vingt personnes demandant de l'aide pour un trouble lié aux médias électroniques. Pour dix-huit d'entre elles, le problème principal nommé par les consultants concernait l'usage d'internet, dont douze les jeux vidéo *online*. Ces personnes ont été évaluées selon différentes



données standardisées: les caractéristiques démographiques (tableau 1), les éléments sémiologiques significatifs qui incluent les éléments propres au comportement d'addiction définis par les dimensions impulsives (la perte de contrôle et les conséquences négatives liées au comportement), compulsives (préoccupation et phénomène d'échappatoire) et de dépendance (symptômes de tolérance et de sevrage), la présence d'un trouble de l'adaptation (avec humeur dépressive et/ou humeur anxieuse), les co-addictions, et la demande de la part du patient ou d'un tiers d'une prise en charge familiale (tableau 2).

Principales observations et discussion

En accord avec une conceptualisation des troubles rencontrés en tant que conduite addictive, on note donc le sexe-ratio similaire à celui observé dans les troubles liés aux jeux d'argent, le caractère plutôt égodynamique des troubles suggéré par la très forte proportion des person-

nes adressées par un tiers, la présence concomitante de symptômes compulsifs et impulsifs.

A l'inverse, l'absence de symptômes de sevrage/tolérance dans plus de la moitié des situations, la durée d'évolution limitée, la présence d'un diagnostic concomitant de trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse dans presque tous les cas, la faible prévalence des co-addictions alcool-tabac-cannabis guère supérieure à celle rencontrée dans la population du sexe et de la tranche d'âge considérés, plaident en défaveur d'une hypothèse de trouble addictif au sens d'éventuels mécanismes communs avec les addictions reconnues en tant que telles par la communauté scientifique. Par contraste, il faut rappeler les co-addictions très importantes observées entre les troubles liés aux jeux d'argent et les addictions aux substances.^{5,6}

On note enfin les interactions possibles entre absence et/ou perte d'emploi et un niveau de jeu *online* considéré comme addictif, ainsi que la demande de prise en charge dans le cadre d'entretiens de famille dans plus de la moitié des cas. Dans les quelques cas rencontrés, une prise en charge systémique brève a été associée à une résolution rapide des troubles, sans récurrence.

En matière de troubles liés aux médias électroniques, la conceptualisation en tant qu'addiction des troubles rencontrés doit être considérée avec prudence. Dans l'attente de données épidémiologiques probantes, il importe de renforcer l'expertise clinique dans cette nouvelle dimension de la sémiologie psychiatrique.

5. CANNABIS

C. Bonsack

L'âge de début de consommation du cannabis est le plus bas de toutes les drogues illégales et se situe typiquement au début de l'adolescence. En Suisse, environ un tiers des écoliers de quinze ans ont consommé au moins une fois du cannabis au cours de leur vie.¹ En outre, le taux de delta-9-tetra-hydro-cannabinol (THC) moyen est passé de 1,5% dans les saisies en Floride en 1970² à 15% dans les boutiques spécialisées en Suisse en 2002.³

Le cannabis a des effets neuropsychologiques sur l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire. Certaines études suggèrent que ces effets peuvent perdurer au-delà de la période d'intoxication aiguë, de vingt-quatre heures à un mois.⁴ Après une longue période de scepticisme de la communauté scientifique, la découverte du système endocannabinoïde et la publication de données épidémiologiques ont montré que la dépendance au cannabis était relativement fréquente et qu'un grand nombre de personnes étaient à la recherche d'un traitement pour modifier leurs habitudes de consommation. Des études humaines et animales ont également démontré l'existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation ou lors de l'administration d'antagonistes de THC. Les symptômes de sevrage du cannabis les plus communs sont l'agressivité, l'anxiété, la perte d'appétit, l'agitation et les troubles du sommeil, notamment avec l'apparition de rêves étranges.⁵ Des traitements spécifiques pour diminuer les risques liés à la consommation ou pour favoriser l'abstinence ont été développés sur la base de modèles motivationnels et/ou

Tableau 1. Données sociodémographiques de personnes ayant consulté au Centre du jeu excessif
Pour un trouble lié aux jeux vidéo online pendant la période 2001-2008.

Eléments observés		Nombre de patients (N=12)
Sexe	Hommes	10
	Femmes	2
Classe d'âge	Entre 18 et 25 ans	9
	Entre 26 et 40 ans	3
	Plus de 40 ans	0
Emploi	Oui	2
	Non	10
Adressés par un tiers	Oui	10
	Non	2

Tableau 2. Eléments sémiologiques observés chez les personnes ayant consulté au Centre du jeu excessif
Pour un trouble lié aux jeux vidéo online pendant la période 2001-2008.

Eléments observés		Nombre de patients (N=12)
Symptômes d'addiction	Impulsivité	12
	Compulsivité	12
	Dépendance	5
Durée d'évolution	< 2 ans	10
	> 2 ans	2
Trouble de l'adaptation	Avec humeur dépressive	9
	Avec humeur anxieuse	11
Co-addictions	Cannabis	3
	Alcool	1
	Tabac	4
Demande de prise en charge	Individuelle	5
	Familiale	7



cognitivo-comportementaux, notamment pour les personnes ayant des symptômes psychotiques.^{6,7}

L'association entre la consommation de cannabis à l'adolescence et un risque augmenté de développer une schizophrénie à l'âge adulte pour une population vulnérable a été confirmée par plusieurs études. Néanmoins, un lien de causalité ne peut pas être affirmé et il s'agit d'une condition qui n'est ni nécessaire ni suffisante, mais plutôt d'une cause contributive, au même titre que la consommation de sel dans l'hypertension.⁸ L'effet serait dose-dépendant, plus important si la consommation est plus précoce dans l'adolescence, et lié à une vulnérabilité génétique. Selon cette hypothèse, environ 13% des cas de schizophrénie pourraient être évités sans consommation de cannabis.⁹ Les connaissances acquises dans le système endocannabinoïde par des études humaines et animales ont permis d'élaborer des hypothèses de mécanismes d'action par les systèmes dopaminergique, gabaergique et/ou glutamatergique.¹⁰

En résumé, les récepteurs endocannabinoïdes centraux (CB1) sont présynaptiques ; leur localisation suggère qu'ils sont impliqués dans la régulation de fonctions cognitives, des émotions et de l'activité du système mésolimbique de récompense. Ils seraient également impliqués comme vecteurs de signaux dans le développement des connexions neuronales. Par exemple, l'exposition prénatale de rats à des cannabinoïdes induit des anomalies dans les activités motrices, la sociabilité, la réponse au stress et le

système de récompense. De façon troublante, en parallèle avec la schizophrénie, ces anomalies ne sont détectables qu'à partir de l'adolescence et plus tardivement chez les sujets féminins.¹⁰ Chez l'humain, la consommation de cannabis tôt durant l'adolescence pourrait avoir pour conséquence des anomalies dans l'important remaniement des connexions neuronales qui a lieu durant cette période. ■

Adresses

Pr Jacques Besson
Drs Charles Bonsack, Carina Ferrari, Jeremy Grivel, David Knobel, Martine Monnat, Anne Pelet, Aline Rossi, Olivier Simon, Antonella Luongo et Alexander Tomei
Service de psychiatrie communautaire DP-CHUV
Rue St-Martin 7, 1003 Lausanne
Jacques.Besson@chuv.ch
Charles.Bonsack@chuv.ch
Carina.Ferrari@chuv.ch
Jeremy.Grivel@chuv.ch
David.Knobel@chuv.ch
Martine.Monnat@chuv.ch
Anne.Pelet@chuv.ch
Aline.Rossi@chuv.ch
Olivier.Simon@chuv.ch
Antonella.Luongo@chuv.ch
Alexander.Tomei@chuv.ch

Dr Isabelle Pache
Service de gastro-entérologie et hépatologie
CHUV, 1011 Lausanne
Isabelle.Pache@chuv.ch

Bibliographie 1

- 1 Mattick RP, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD002209.
- 2 Farrell M, et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: A review. *BMJ* 1994;309:997-1001.
- 3 Oviedo-Joekes E, et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009;361:777-86.
- 4 Eap CB, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:719-28.
- 5 www.torsades.org/
- 6 <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
- 7 Ancheren K, et al. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: A mortality assessment study. *Addiction* 2009;104:993-9.
- 8 Gourevitch MN. First do no harm... reduction? *Ann Intern Med* 2009;150:417-8.
- 9 Krantz MJ, et al. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009;150:387-95.
- 10 www.ssam.ch/

Bibliographie 2

- 1 Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *Int J Drug Policy* 2007;18:352-8. *Epub* 2007 Aug 7.
- 2 Pelet A, Doll S, Huissoud T, et al. Methadone maintenance treatment in the Swiss canton of Vaud: Demographic and clinical data on 1,782 ambulatory patients. *Eur Addict Res* 2005;11:99-106.
- 3 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
- 4 Davis GL, Rodriquez JR. Treatment of chronic hepa-

- 5 titis C in active drug users. *N Engl J Med* 2001; 345:215-7.
- 6 National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2S-10S.
- 7 EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;1:3-8.
- 8 Ono K, Sata M, Murashima S, et al. Biological responses to administered interferon in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1996; 20:1560-3.
- 9 Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-9.
- 10 Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, et al. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol* 2001;96:157-64.
- 11 Stephenson J. Former addicts face barriers to treatment for HCV. *JAMA* 2001;285:1003-5.
- 12 Huber M, Weber R, Oppliger R, et al. Interferon alpha-2a plus ribavirin 1,000/1,200 mg versus interferon alpha-2a plus ribavirin 600 mg for chronic hepatitis C infection in patients on opiate maintenance treatment: An open-label randomized multicenter trial. *Infection* 2005;33:25-9.
- 13 Jason G, Jesse DR, Cate M, et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1519-25.
- 14 Stefan M, Florian B, Joerg G, Bernhard J, Günther S. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40:120-4.
- 15 Robaeks G, Van Vlierbergh H, Mathei C, et al. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in

- 16 comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:159-66.
- 17 Litwin AH, Harris KA, Nahvi S, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin in a methadone maintenance treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2009;37:32-40.
- 18 Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, et al. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136:288-92.
- 19 Fishbein DA, Lo Y, Reius JF, Gourevitch MN, Klein RS. Factors associated with successful referral for clinical care of drug users with chronic hepatitis C who have or are at risk for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1367-75.
- 20 Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001;345:211-5.
- 21 Sheerin IG, Green FT, Sellman JD. What is the cost-effectiveness of hepatitis C treatment for injecting drug users on methadone maintenance in New Zealand? *Drug Alcohol Rev* 2004;23:261-72.
- 22 Campos NG, Salomon JA, Servoss JC, et al. Cost-effectiveness of treatment for hepatitis C in an urban cohort co-infected with HIV. *Am J Med* 2007;120:272-9.
- 23 Screening for hepatitis C virus infection in adults: Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140: 462-4.

Bibliographie 3

- 1 Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *NeuroImage* 2008;39:1266-73.
- 2 Carter BL, Tiffany ST. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction* 1999;94:327-40.
- 3 Lüscher C, Ungless MA. The mechanistic classifica-



tion of addictive drugs. *PLoS Med* 2006;3:e437.

4 Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998;28:309-69.

5 Di Ciano P, Everitt BJ. Contribution of the ventral tegmental area to cocaine-seeking maintained by a drug-paired conditioned stimulus in rats. *Eur J Neurosci* 2004;19:1661-7.

6 Vanderschuren LJ, Di Ciano P, Everitt BJ. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci* 2005;25:8665-70.

7 Weiss F, Maldonado-Vlaar CS, Parsons LH, et al. Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: Effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4321-6.

8 Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 2006;26:6583-8.

9 Goldstein RZ, Tomasi D, Alia-Klein N, et al. Dopaminergic response to drug words in cocaine addiction. *J Neurosci* 2009;29:6001-6.

10 McClure SM, Daw ND, Montague PR. A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 2003;26:423-8.

11 Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 59:1642-52.

12 Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, et al. The neuropsychology of cocaine addiction: Recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1112-22.

13 Yücel M, Lubman DI. Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: Implications for diagnosis, treatment and

prevention. *Drug Alcohol Rev* 2007;26:33-9.

14 Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: Implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:193-212.

15 Hester R, Garavan H. Neural mechanisms underlying drug-related cue distraction in active cocaine users. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;93:270-7.

16 Wittmann M, Leland DS, Churan J, et al. Impaired time perception and motor timing in stimulant-dependent subjects. *Drug Alcohol Depend* 2007;90:183-92.

17 Wittmann M, Paulus MP. Decision making, impulsivity and time perception. *Trends Cogn Sci* 2008;12:7-12.

Bibliographie 4

1 * Tisseron S. Qui a peur des jeux vidéo? Paris: Albin Michel, 2008.

2 Shapira NA, Lessig MC, Goldsmith TD, et al. Problematic Internet use: Proposed classification and diagnostic criteria. *Depress Anxiety* 2003;17:207-16.

3 * Griffiths MD. Videogame addiction: Further thoughts and observations. *International Journal Mental Health and Addiction* 2008;6:182-5.

4 ** Pies R. Should DSM-IV designate «Internet addiction» a mental disorder? *Psychiatry* 2009;6:31-7.

5 Müller-Spahn E, Margraf J. Wenn spielen pathologisch wird. Basel, Freiburg, Paris: Karger, 2003.

6 Beck F, Legleye S, Peretti-Wattel P. Drogues illicites: pratiques et attitudes. In Guilbert P, Beaudier F, Gautier A. Baromètre santé 2000 en 2 volumes, 1:237-74. Paris: Cfes, 2001.

Bibliographie 5

1 Kuendig H, Kuntsche E, Delgrande Jordan M, Annaheim B, Schmid H. Enquête sur les comportements de santé des élèves de 11 à 15 ans – Une statistique descriptive des données nationales de 2006.

Lausanne, Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA), 2007.

2 Newell CJ. Potency of cannabis seized in central florida during june 2002. *Microgram Journal* 2003;1:37-9.

3 Bovens MG, Bernhard W. Reinheitsgehalte von Heroin-, Cocain- und Cannabissicherstellungen in der Schweiz im Jahre 2002. *Kriminalistik* 2003;3:13-7.

4 Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:679-89.

5 Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:233-8.

6 Bonsack C, Montagrin Y, Favrod J, et al. Une intervention motivationnelle brève adaptée aux consommateurs de cannabis souffrant de psychose. *Encephale* 2007;33:819-26.

7 Bonsack C, Montagrin Y, Gibellini S, Favrod J, et al. Pratique d'une intervention motivationnelle pour les consommateurs de cannabis souffrant de psychose. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2008;159:378-85.

8 D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:413-31. Epub 2009.

9 Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.

10 Cohen M, Solowij N, Carr V. Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: Integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:357-68.

* à lire

** à lire absolument