

Portes ouvertes du Centre de Neurosciences Psychiatriques

UPPC : Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique

But : Individualiser et personnaliser le traitement pharmacologique (réduire les effets secondaires, augmenter l'efficacité thérapeutique)



Qu'est ce que la caféine ?

- Substance de la famille des méthylxanthines présente dans de très nombreuses plantes : café, thé, cacao, kola, yerba maté, guarana, etc.
- Depuis des millénaires de nombreuses civilisations ont recours à ces plantes pour lutter contre la fatigue.
- Présente également dans certains compléments alimentaires et médicaments.
- Effet excitant (stimulant) de la caféine (utilisation contre la fatigue), même si elle ne traite pas sa cause
- Stimulation des capacités intellectuelles, augmentation du rythme cardiaque et de la production d'urines.
- Accélération du transit intestinal (propriétés laxatives).
- Effet coupe-faim de la caféine limité car cet effet disparaît chez les personnes qui en consomment régulièrement.
- Effet aphrodisiaque supposé résultant probablement de son effet excitant en général.



Pourquoi nous intéressons-nous à la caféine ?

Marqueur d'une enzyme appelée Cytochrome P450 1A2 qui métabolise (dégrade) plusieurs médicaments en psychiatrie:

- Métaboliseur déficient : concentration élevée du médicament dans le sang : risque d'effets indésirables
 - Métaboliseur rapide : concentration faible du médicament dans le sang : risque de non-réponse ou réponse insuffisante.
- Mesure de l'activité de cette enzyme par l'analyse de la caféine et de son métabolite dans le sang pour individualiser le traitement de certains psychotropes

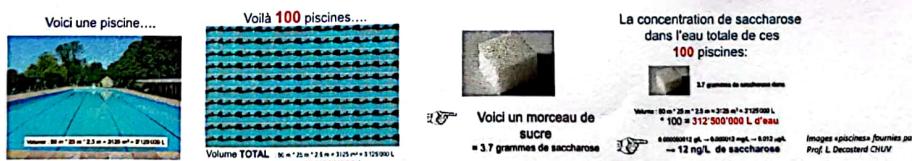


Comment mesurer la caféine ?

chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem



Permet de détecter des substances à de très faibles concentrations avec une très haute spécificité (méthode de référence notamment pour l'analyse du dopage)



Caféine: la dose fait le poison

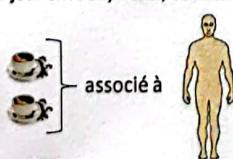
- Consommation raisonnable de café semble réduire le risque cardiovasculaire et pourrait diminuer le risque d'AVC et d'insuffisance cardiaque
- Recommandations de consommation maximale quotidienne :
 $400 \text{ mg pour les adultes, } 200 \text{ mg pour les femmes enceintes et } 3 \text{ mg par kg de poids pour les enfants.}$
- Dose minimale efficace pour effet stimulant environ 60 mg pour un adulte, 200 mg pour les personnes très dépendantes à la caféine
- Excès de caféine : nervosité, agitation, anxiété, insomnie, irritation de l'estomac, diarrhée, etc.
- Usage régulier de fortes doses de caféine: phénomène de dépendance (sevrage : maux de tête, somnolence, nervosité, anxiété et irritabilité)
- Pensez à faire le point sur votre consommation quotidienne de caféine si vous souffrez de troubles du sommeil ou de... mauvaise humeur !

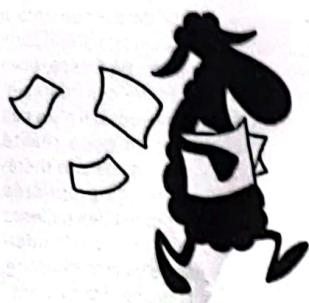


Etude publiée en 2018 dans la revue Frontiers in Psychiatry :

Patients ayant des concentrations de caféine dans le plasma particulièrement élevées (environ 13% des patients) : risque accru d'avoir une hypercholestérolémie (valeur trop élevée de cholestérol) et d'être en surpoids par rapport aux patients dont les concentrations de caféine sont modérées.

Pour ces patients, diminuer sa consommation d'une à deux tasses de café par jour ne va pas améliorer significativement sa condition métabolique, la problématique se situant davantage dans les consommations particulièrement excessives (plus de 12 expressos, ou plus de 10 boissons énergisantes de 250 ml par jour environ). Ainsi, comme le disait Paracelse, il semble que « c'est la dose qui fait le poison ».





«L'addiction n'est pas une pathologie du plaisir»

Interview avec Benjamin Boutrel

INTERVIEW • Biologiste de formation, maître d'enseignement et de recherche en neurosciences psychiatriques au CHUV, Benjamin Boutrel est responsable de l'Unité de recherche sur la neurobiologie des troubles addictifs et alimentaires. Pour *L'auditoire*, il déconstruit les préjugés qui entourent les addictions. Entrevue.

Quelles sont les limites entre envie, passion, dépendance, et addiction?

La définition la plus simple d'une addiction, c'est quand la personne essaie d'arrêter mais n'y arrive pas, et que cela entraîne une profonde souffrance, un désespoir intolérable. Ainsi, on peut la différencier d'une passion, dont la finalité est positive; c'est un emballlement, une exaltation, un moteur motivationnel; *a contrario*, une dépendance va générer un profond malaise dès lors qu'il y a privation. On mesure aussi la notion de dépendance affective à la quantité d'efforts qu'il faut fournir pour vivre sans l'objet de satisfaction, ou alors l'intensité du désespoir engendré par sa privation.

Et quelle est la différence entre dépendance et addiction?

La dépendance, c'est la manifestation d'un syndrome, au sens d'une collection de symptômes, à l'arrêt d'une consommation ou d'une activité. Le sevrage révèle la dépendance. Elle est une composante de l'addiction dans sa dimension pathologique. Là où il y a addiction, il y a dépendance; mais là où il y a dépendance, il n'y a pas forcément addiction. Pour appuyer ce point de vue, rappelons

que, pendant très longtemps, on a considéré que la dépendance physique était le symptôme cardinal de l'addiction, en particulier vis-à-vis des drogues dures. L'arrêt de la consommation d'héroïne, par exemple, provoque des douleurs articulaires, musculaires, et intestinales extrêmes, avec des nausées insupportables et un désespoir effroyable. Le corps a appris à fonctionner selon un état d'équilibre différent à cause d'un apport exogène récurrent de drogue. Mais la dépendance, même physique, ne se manifeste que pendant trois à quinze jours. Une fois que les troubles liés au sevrage ont disparu, on considère que la dépendance n'est plus manifeste. Ce n'est pas pour autant que l'addiction a disparu: elle est toujours présente, et le risque de rechute demeure, à trois jours, trois mois, trois ans... Malheureusement, dans la société moderne, les journalistes et les politiques ont tendance à utiliser le terme «addiction» un peu trop facilement, tout comme le mot «schizophrénie» d'ailleurs. Ce sont des termes cliniques, qui répondent à des définitions très précises, et qui sont malencontreusement détournés dans le langage courant.

Le débat médiatique autour de l'addiction a-t-il toujours existé? Comment l'opinion publique a-t-elle évolué autour de cette question?

Le mot «addiction» a une racine latine très ancienne, *addictus*, dont certains psychanalystes relevaient que la signification était «esclave pour dette». Le terme est donc ancien, mais la lecture sociétale sur la pathologie a beaucoup évolué. Jusque dans les années 1960, 1970 et même 1980, le toxicomane était considéré comme un délinquant avant tout. Il faisait face à une pression sociétale énorme, exagérée par un prisme moral. Ces personnes souffraient d'un «vice», associé de plus à des comportements délictueux, non seulement du fait de consommer un produit interdit, mais aussi du fait des trafics ou de toute autre manière illicite de trouver de l'argent pour acheter de la drogue. Petit à petit, grâce au regard clinique, alimenté par celui de la recherche, on s'est aperçu que les patients souffraient d'une addiction et devaient donc être considérés comme des malades au sens médical du terme.

Beaucoup de gens disent être addicts à Twitter ou à Facebook. Peut-on parler d'addiction dans ces cas-là?

Oui, dès lors que ces personnes vont répondre à une définition assez globale du concept clinique, articulé autour de quatre éléments cardinaux. Premièrement, l'idéation autour du produit, avec restriction du champ de conscience et obnubilation. Cela signifie qu'un filtre se met en place: il y a les éléments qui intéressent, en l'occurrence Twitter ou internet en général, et le reste, qui, d'une certaine façon, est nié au bénéfice quasi exclusif des réseaux sociaux. Deuxièmement, on assiste à une augmentation du temps consacré soit à la recherche de l'objet ou du produit, soit au passage à l'acte. Le troisième élément, c'est l'incapacité à mesurer les conséquences de ses

actes, l'addict est incapable de gérer rationnellement son rapport à internet; le passage à l'acte se répète quelles qu'en soient les conséquences, aussi désagréables puissent-elles être pour la personne et pour son entourage. Enfin, le quatrième élément, c'est la dépendance, en l'occurrence la manifestation d'un réel manque quand la personne n'a pas accès à son téléphone et donc à internet. Elle entre dans une spirale d'effets négatifs, ne pouvant plus se concentrer sur autre chose. Ainsi, la réalité clinique supporte tout à fait la notion de cyberdépendance.

Un coup, on pourrait être addict à n'importe quoi.

En effet. On différencie l'addiction avec une dépendance vis-à-vis d'un produit de l'addiction comportementale, avec une dépendance pour une activité, comme le sexe ou le jeu pathologiques, ou la cyberdépendance. Dès lors qu'un comportement entraîne une souffrance, il n'y a pas de raison de lui nier la notion d'addiction. Aujourd'hui le débat tourne autour des addictions alimentaires. Pendant longtemps, j'ai considéré que les troubles alimentaires n'entraient pas dans le cadre des addictions, mais des troubles de l'anxiété. Néanmoins, depuis une dizaine d'années, on a mis au jour des faisceaux de convergence. Aujourd'hui, il n'y a donc pas de raison objective pour nier l'existence du concept d'addiction à une nourriture, et en particulier d'addiction au sucre et aux matières grasses, ou, en règle générale, au mélange des deux.

Donc, peut-on dire que l'industrie alimentaire a tendance à tabler sur ce genre d'addiction?

Complètement. J'ai récemment participé à un débat sur ce sujet. Un médecin autour de la table disait qu'on ne pouvait pas comparer l'industrie alimentaire ou l'industrie pharmaceutique avec l'industrie du tabac. Selon lui, les deux premières étaient des entreprises de la



Thibault Dufet

vie, le commerce du tabac étant par contre une entreprise de la mort. Mais pour moi, ce sont toutes des entreprises à but lucratif, et ce, quelles qu'en soient les conséquences. L'industrie alimentaire met en avant le commerce d'une alimentation équilibrée, avec des fruits et des légumes, mais son activité commerciale est essentiellement profitable grâce aux produits sucrés, salés et riches en gras.

Est-ce que cela va jusqu'à ajouter du sucre dans des produits qui n'en auraient pas besoin?

Bien sûr. Le sucre et le sel sont des exhausteurs de goût. Ils permettent de compenser ainsi le côté insipide d'une préparation alimentaire de qualité médiocre. Les papilles gustatives sont stimulées, tout comme les besoins fondamentaux relayés par une activation de la fonction de récompense cérébrale. Petit à petit, les consommateurs se conditionnent à manger plus ou moins toujours la même chose, autrement dit l'industrie alimentaire fidélise ses clients. Ainsi, pour les industriels l'équation est simple: réduire au maximum les coûts de production avec des produits de mauvaise qualité, et ajouter du sucre ou du sel pour remonter artificiellement la saveur du produit et faire appel à des instincts de base. Nous avons naturellement un intérêt pour le goût sucré ou pour les nourritures riches en calories parce qu'au cours de l'évolution, seuls ceux qui ont reconnu, et donc apprécié le goût de celles-ci, ont optimisé la survie de leur espèce, et ont transmis cette aptitude à leur descendance. Malheureusement, notre époque se caractérise par ses excès. Tout est disponible et en très grande quantité. En outre, les régimes stricts sans sel ou sans sucre sont une aberration, parce que par définition on touche à l'essence même de la survie de l'espèce. Le fonctionnement cérébral est extrêmement conservateur, et optimisera toujours la recherche des ressources essentielles à la survie.

Existe-t-il un profil type de personnes plus sensibles aux addictions, comme les jeunes, par exemple?

Tout à fait. Ce n'est pas la drogue qui fait l'addiction, mais c'est la vulnérabilité d'un patient qui fait que, lorsqu'il rencontrera une drogue, il ne pourra pas garder le contrôle ou s'en désintéresser, comme la majorité d'entre nous, et entrera dans une spirale infernale de consommation et de perte de contrôle sur celle-ci. Il y a plusieurs facteurs de vulnérabilité: la recherche de sensations, la prise de risques, l'impulsivité. Ce qui est extraordinaire,

c'est que ces trois éléments caractérisent l'adolescence, ce qui du point de vue du développement cérébral couvre la période 10-25 ans. Si on regarde la proportion de personnes qui consomment une drogue en fonction de l'âge, on s'aperçoit que le pic se situe chez les adolescents et les jeunes adultes. Il n'y a pas d'addiction chez les moins de 5 ans, à de très rares exceptions près, rapportées par les médias avec le tabac par exemple, ni chez les plus de 70 ans, parce que chez ces derniers, la mortalité associée à une addiction est très élevée. En outre, à plus de 65 ans, il est très rare de déclencher une addiction pour la première fois, à de très rares exceptions près, en particulier à cause de traitements anti-parkinsoniens.

Quelles sont les idées fausses les plus répandues par rapport à l'addiction?

Elles sont nombreuses, mais je vais en citer trois. Premièrement, l'addiction n'est pas une pathologie du plaisir. Cela n'a même rien à voir. Il s'agit d'une pathologie de l'apprentissage et du conditionnement, une pathologie de l'envie et du désir incontrôlable. J'en veux pour preuve qu'un addict, quand il passe à l'acte, n'a plus de plaisir, quel que soit le produit. Par contre, juste avant, il se trouve dans un état de souffrance, et juste après, dans une situation de soulagement. La boucle est très rapidement bouclée, d'où la notion de spirale infernale. Ensuite, on considère, dans les médias, mais aussi encore dans le domaine scientifique, que la dopamine joue un rôle essentiel, et ce n'est pas vrai. Elle est un maillage incontournable du mécanisme d'action des drogues, mais ce n'est pas l'unique cible. D'ailleurs, c'est la raison pour laquelle, après quarante ans de recherches sur le sujet, on n'a toujours pas trouvé de molécule susceptible de traiter la pathologie addictive. Troisième point, et peut-être le plus important, ce n'est pas la drogue qui fait l'addiction, mais l'individu. C'est un élément cardinal autour duquel la recherche, la clinique, la justice et la société se fédèrent de plus en plus, parce qu'il a une conséquence directe: la légalisation. On estime qu'environ 10 à 15% de la population est à risque. Peut-on prendre le parti de mettre 15% de la population, dont on sait qu'elle est à risque, dans un marché légal et dérégulé? C'est une perspective difficile à supporter pour les politiques et le législateur. Le débat reste ouvert quant aux bénéfices éventuels d'une «libéralisation» du marché associée à une démarche très forte de prévention, ciblée et efficace. La drogue la plus dangereuse pour la société aujourd'hui, c'est l'alcool.

Selon toute vraisemblance parce qu'elle est légale. Donc la question se pose: pourquoi légaliser l'alcool, le tabac, et pas les autres produits? Existe-t-il une pression de certains lobbys? J'irais même jusqu'à ajouter, avec un peu de provocation, pourquoi tolérer autant de sucre, de sel et de gras dans l'alimentation manufacturée? Nous arrivons à une période de transition: aux Etats-Unis, le sucre tue plus que l'alcool, et bientôt plus que le tabac. Globalement, nous sommes à un point d'équilibre, d'un côté du fait des politiques de réduction et des campagnes de prévention contre le tabagisme, et de l'autre de la mondialisation de la malbouffe. A grands renforts de profits générés par les sociétés et entreprises agroalimentaires.

problème majeur de toxicomanie à l'héroïne chez les soldats américains revenant du Viêtnam. En Suisse, elles ont permis de réduire considérablement le risque d'overdose. Il n'y a pas de doutes autour de cette réalité médicale - qui ne veut pas dire thérapeutique. Vis-à-vis des propriétés addictogènes du produit, les patients n'entrent pas dans une spirale infernale de dépendance où la méthadone se substitue à l'héroïne. Pour autant, si ces personnes veulent que l'effet thérapeutique persiste, elles doivent boire régulièrement le sirop. Il y a donc consommation chronique du médicament, certes, mais sans les effets euphorisant et hédonique de l'héroïne. Mais ce traitement n'a malheureusement pas l'effet thérapeu-



Benjamin Boutrel: «Ce n'est pas la drogue qui fait l'addiction, mais l'individu.»

Mais a-t-on une raison légitime, au sens moral du terme, d'interdire une drogue et d'en autoriser une autre? Une raison scientifique ou médicale? La réponse est non. Au final, ce sont des problèmes de société, parce que d'un point de vue scientifique, médical, ou légal, il n'y a pas d'explication tangible, rationnelle. C'est également vrai pour le lobby pharmaceutique; il y a énormément de médicaments qui ne devraient pas être sur le marché, mais qui le sont quand même.

Selon vous, les médicaments de substitution, comme la méthadone, pour les toxicomanes sont-ils une solution? N'est-ce pas une manière de continuer un cercle vicieux mais avec une autre substance?

Soyons clairs: la méthadone et la buprénorphine ont sauvé des vies. Il n'y a aucune ambiguïté à ce sujet. Ce sont des molécules développées au début des années 1970, suite au

qui permet l'arrêt de la consommation. Les toxicomanes qui ont réussi leur sevrage et mis définitivement un terme à leur addiction ont bénéficié d'un encadrement thérapeutique, notamment psychothérapeutique, en complément du médicament. La molécule magique qui permet d'arrêter n'existe pas encore, malgré quarante ans de recherche sur le sujet. •

Propos recueillis par Ophélie Schaefer et Valentine Michel