

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie



Année 2009

Thèse n° 3326/1

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Septembre 2009

Par Damien DESFORGES

Né(e) le 01 Octobre 1983 à Guéret

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 194748 9

LES MEDICAMENTS DE L'ADDICTION

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUDPrésident

Madame le Docteur Catherine CHEVALIER.....Directeur de thèse

Monsieur le Doyen Francis COMBY, Maître de conférence.....Juge

Monsieur Pierre COGNARD, PharmacienJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur COMBY Francis, Maître de conférence

ASSESEURS : Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe
Madame **FAGNERE** Catherine

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOGRAMIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA-CLEMENT Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE PHYSIQUE- MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE - INFORMATIQUE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
MOESCH Chirstian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE- VIROLOGIE

RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Doriane ROCHE

A notre Président de thèse

Monsieur Jacques BUXERAUD

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Trouvez dans ce travail l'expression de nos respectueux remerciements.

A notre directeur de thèse

Madame le docteur Catherine CHEVALIER

Praticien hospitalier, psychiatre-addictologue, responsable du CSAPA BOBILLOT

Vous avez suivi avec attention l'élaboration de ce travail. Nous vous remercions pour vos précieux conseils et pour la disponibilité dont vous avez fait preuve. Soyez assurée de notre profond respect.

A Monsieur le Doyen Francis COMBY

Maître de conférence

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de notre sincère gratitude.

A Monsieur Pierre COGNARD

Pharmacien

Vous avez participé à notre formation lors du stage de pratique professionnelle. Vous avez contribué à la réalisation de ce travail en y apportant votre aide et la réponse à nos questions. Nous vous sommes reconnaissant de votre collaboration.

A mes parents

Votre présence et votre soutien ont constitué une aide précieuse tout au long de ces années d'études. Ce travail vous est dédié.

A Marie-Amélie

Pour votre souci du détail et surtout pour m'avoir apporté tout le réconfort nécessaire.

A ceux qui m'ont soutenu tout au long de mes études.

A Madame Marie-Elisabeth LATHIERE

Pour avoir partagé vos connaissances lors du stage officinal.

A ma famille.

A mes amis.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	13
LE CONCEPT DE L'ADDICTION	15
I. Intérêts du concept de pratiques addictives.....	19
II. Comportements de consommation de substances psychoactives.....	20
A. Usage.....	20
B. Définition de l'abus/usage nocif	21
C. Dépendance	22
BIOLOGIE DE L'ADDICTION.....	24
I. Approche neurobiologique de l'addiction.....	25
A. Stade d'absorption massive et d'intoxication : effets renforçants des drogues.....	26
B. Symptômes du sevrage aigu	30
C. Stade de préoccupation et rétablissement du besoin impérieux de consommer	33
II. Modes d'action des différentes drogues dans le système nerveux central	35
A. Tabac	35
1. Mécanismes par lesquels la nicotine produit une libération de dopamine dans le noyau accumbens.....	36
2. Effets de la nicotine sur les neurones noradrénergiques	39
3. Effets de la nicotine sur les neurones sérotoninergiques	40
4. Nicotine et hormones.....	40

5.	Effets peu étudiés de la nicotine.....	41
6.	Nicotine, tabac et monoamine oxydases	42
B.	Alcool.....	43
1.	Effets renforçants	43
2.	Sevrage	45
C.	Opiacés	48
D.	Cocaïne	52
E.	Cannabis.....	55
F.	Amphétamines	59
G.	Ecstasy	61
 LES MEDICAMENTS		68
 I. Médicaments actuels		69
A. Traitement médicamenteux du tabagisme en pratique		69
1.	Substitution nicotinique.....	69
a.	Les formes galéniques	69
i.	Les systèmes transdermiques.....	70
ii.	Les substituts oraux	70
b.	Risques de dépendance	72
c.	Tolérance.....	73
d.	Comment améliorer les résultats des substituts nicotiques ?.....	74
e.	Extension des indications.....	77
2.	Chlorhydrate de bupropion (ZYBAN LP®) – comprimés LP à 150 mg	79
3.	Varenicline (CHAMPIX®) – comprimés à 0,5 mg (blanc) et 1 mg (bleu clair) [169]	81
B. Traitement médicamenteux du sevrage alcoolique et aide au maintien de l'abstinence		86
1.	Le sevrage [170].....	87
a.	Le sevrage institutionnel.....	88

b.	Le sevrage ambulatoire.....	89
c.	Les médicaments du sevrage.....	90
i.	Benzodiazépines.....	90
ii.	Autres psychotropes.....	92
iii.	Place de la vitaminothérapie.....	95
2.	Maintien de l'abstinence.....	96
a.	Effet antabuse.....	96
b.	Médicaments diminuant l'appétence à l'alcool.....	99
i.	Acamprosate (AOTAL®) – comprimés à 333mg.....	99
ii.	Naltrexone (REVIA®) – comprimés sécables à 50mg.....	102
iii.	Association d'acamprosate et de naltrexone.....	104
C.	Traitement médicamenteux de la pharmacodépendance majeure aux opiacés ...	105
1.	Médicaments de substitution aux opiacés : méthadone et buprénorphine.....	105
a.	Les médicaments disponibles : descriptions et cadres de délivrance.....	107
i.	La Méthadone Chlorhydrate AP-HP® (Assistance publique-Hôpitaux de Paris).....	107
ii.	La buprénorphine haut dosage (BHD) ou Subutex®.....	111
iii.	SUBOXONE® : association buprénorphine et naloxone.....	114
iv.	Efficacité clinique.....	115
v.	Tableau résumant les caractéristiques de la méthadone et de la buprénorphine.....	119
b.	Posologie.....	121
i.	Initialisation du traitement.....	121
□	Initialisation du traitement par la <i>méthadone</i>	121
□	Initialisation du traitement par la <i>buprénorphine</i>	122
□	Recherche de signes de sous et de surdosage.....	123
□	Contrôles urinaires.....	123
ii.	Adaptation au traitement.....	124
iii.	Arrêt du TSO.....	125
c.	Grossesse et TSO.....	126
d.	Abus et mésusage des médicaments de substitution.....	127

i.	Les effets dommageables des mésusages.....	127
ii.	L'injection de la buprénorphine haut dosage	128
iii.	Consommation de buprénorphine hors prescription médicale	132
iv.	Le recours à plusieurs prescripteurs ou « nomadisme médicale ».....	133
2.	Traitement de soutien : Naltrexone (NALOREX®) – comprimés sécables à 50mg.....	137
II.	Les principales voies de recherche psycho-pharmacologiques	139
A.	Système dopaminergique mésolimbique	139
B.	Système sérotoninergique.....	141
C.	Système GABAergique	142
D.	Système glutamatergique.....	143
E.	Systèmes cholinergiques nicotiques et muscariniques.....	145
F.	Cannabinoïdes endogènes.....	145
G.	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	146
H.	Approches immuno-pharmaco-thérapeutiques.....	147
PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE	149	
I.	Les différents axes	152
A.	L'axe médical.....	152
B.	L'axe psychologique.....	152
C.	L'axe socio-éducatif.....	153
II.	Les principes à respecter [243].....	154
A.	Le libre choix du traitement.....	154
B.	L'accompagnement de la dépendance.....	154
C.	La pluridisciplinarité	155
D.	La négociation.....	160
E.	Prendre le temps.....	161

F. Prendre de la distance.....	162
G. Le cadre et le contrat de soins.....	162
CONCLUSION.....	165
GLOSSAIRE.....	166
LISTE DES ABREVIATIONS	173
INDEX.....	176
BIBLIOGRAPHIE	179

INTRODUCTION

Les addictions posent en France comme à l'échelle européenne et dans le reste du monde, un problème de santé publique majeure, dont les impacts sont multiples, sanitaires, médicaux et sociaux.

La consommation de substances psycho-actives est responsable en France de plus de 100 000 décès évitables par accidents et par maladies, dont près de 40 000 par cancers. Les conduites addictives interviennent ainsi dans environ 30% de la mortalité prématurée (soit avant 65 ans).

La notion de conduite addictive comprend à la fois les addictions aux substances psycho-actives (alcool, tabac, drogues illicites) mais également les addictions comportementales, sans substances psycho-actives (jeu, achat, sexe, sport, travail, internet, par exemple). En effet, l'addiction se caractérise, comme nous le verrons par la suite, par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance des conséquences négatives.

A travers ce travail, nous définirons, dans un premier temps, les concepts qui permettent non seulement de mieux définir la clinique, mais aussi de s'intéresser aux états précoces de l'addiction, à savoir les usages à risque et l'usage nocif.

Ensuite, nous étudierons les mécanismes neurobiologiques des addictions comme les atteintes des différents étages de la voie dopaminergique mésocorticolimbique qui sont reliés à différentes caractéristiques cliniques de l'addiction (le besoin, les perturbations de la gestion des émotions et le fonctionnement cognitif apparemment paradoxal du sujet dépendant). Les données de neurobiologie, permettent de comprendre comment les drogues, en s'immiscant comme de véritables leurres pharmacologiques dans les mécanismes de régulation des voies du plaisir et de la souffrance, de l'approche et de l'évitement, viennent dérégler, en introduisant un besoin primordial, nos mécanismes subtils d'équilibre entre l'autonomie, la prise de risques et la recherche de sensation, et la dépendance.

C'est alors que nous pourrons comprendre le mode d'action des médicaments indiqués pour traiter les addictions avant de nous intéresser aux principales voies de recherche psychopharmacologiques.

Enfin, nous verrons que les médicaments ne sont qu'une part de la prise en charge des addictions.

Première partie :

LE CONCEPT DE L'ADDICTION

Première partie : LE CONCEPT DE L'ADDICTION

Le terme d'addiction trouve ses origines dans le droit romain ancien et reste utilisé dans ce même contexte juridique jusqu'au Moyen-Age en Europe occidentale. L'addiction correspondait à un arrêt du juge donnant « au plaignant le droit de disposer à son profit de la personne même d'un débiteur défaillant » : il s'agissait donc d'une véritable contrainte par corps.

Le terme réapparaît au seuil des années 30 dans la littérature psychanalytique et psychiatrique de langue anglaise pour désigner les toxicomanies et les processus psychiques qui les sous-tendent, c'est un concept utilisé en France depuis la fin des années 80 dans la perspective d'un modèle plurifactoriel. Les récentes classifications internationales ne l'ont pas retenu bien que A. Goodman [1] ait proposé en 1990 dans une perspective cognitivo-comportementale une critériologie calquée sur celle utilisée pour le diagnostic des troubles mentaux dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4) pour définir une « nouvelle catégorie de troubles psychiatriques » : le trouble addictif (addictive disorder) dont il affirme qu'il est « égal à la dépendance plus la compulsion » au sens que prennent ces termes dans la terminologie de la théorie de l'apprentissage et du comportement. L'addiction se traduit donc par « l'impossibilité répétée, pour un sujet, de contrôler un comportement qui vise à produire un plaisir ou écarter une sensation de malaise interne et qui est poursuivi en dépit de ses conséquences négatives ».

**CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC DE TROUBLE ADDICTIF
(GOODMAN, 1990)**

- A :** Echecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.
- B :** Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.
- C :** Sentiment de plaisir, de soulagement en entreprenant le comportement.
- D :** Sentiment de perte de contrôle pendant la réalisation du comportement.
- E :** Au moins 5 des items suivants :
1. Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.
 2. Fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus longue que celle envisagée.
 3. Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.
 4. Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.
 5. Réalisation fréquente du comportement lorsque des occupations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.
 6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.
 7. Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.
 8. Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est poursuivi avec la même intensité.
 9. Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.
- F :** Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Le concept d'addiction se propose de soutenir le regroupement transnosographique d'une série de figures cliniques qualifiées aujourd'hui comme des « nouvelles addictions comportementales », c'est-à-dire des conduites impulsives ou de dépendance d'autant plus communément identifiées comme addictives qu'elles sont répétitives et durables. C'est à ce titre que beaucoup de conduites de consommation de substances psycho-actives, incluant l'alcool et le tabac, peuvent être considérées comme des « conduites addictives » ou des « dépendances ». Au-delà, le concept d'addiction soutient la perspective d'un modèle général explicatif qui se propose avec ses modèles complémentaires (biologique, sociologique, psychologique et psychopathologique) de rendre compte de la pathogénie de la catégorie transnosographique qu'il entend constituer.

Première partie : LE CONCEPT DE L'ADDICTION

D'un point de vue pratique et clinique, on peut aujourd'hui distinguer :

- les troubles qui répondent rigoureusement aux critères diagnostiques de A. Goodman : la dépendance à une substance psycho-actives et le jeu pathologique tels que définis par les classifications internationales, et certaines formes cliniques de boulimie ;
- les troubles qui répondent partiellement aux critères diagnostiques de A. Goodman, à savoir les « nouvelles addictions comportementales » parmi lesquelles figurent notamment les différentes catégories de comportement de consommation de substances psycho-actives sans dépendance.

Aujourd'hui en France, l'usage des notions de pratiques et de conduites addictives est circonscrit aux comportements de consommation de substances psycho-actives, notamment depuis le 20 octobre 1999 quand le Journal Officiel s'est référé à la notion d'addictologie pour instaurer une nouvelle politique de prévention et de lutte contre la drogue (les substances psycho-actives) et les dépendances. Pour M. Reynaud et P.-J. Parquet, on peut distinguer :

- les pratiques addictives qui regroupent, selon une démarche à la fois descriptive et globale, l'ensemble des comportements de consommation de substances psycho-actives dans cette mesure où ils présentent, à côté de leur diversité, une même potentialité évolutive reposant sur un certain nombre de déterminants communs. Elles comprennent donc aussi bien l'usage que les conduites de mésusage. Ce regroupement répond à l'instauration récente d'une nouvelle politique préventive, sanitaire et sociale, non uniquement centrée sur la dépendance mais déclinant un ensemble d'objectifs conjoints : éducation pour la santé, réduction des risques, prise en charge des mésusages, réduction et prise en charge des dommages ;

- les conduites addictives qui sont parmi ces pratiques un sous-ensemble qui rassemble les usages nocifs et les dépendances associés aux consommations de substances psycho-actives, alcool et tabac inclus.

De façon pragmatique, pour faciliter les actions de santé publique, il est inclus dans la définition « sociale » de l'addiction : l'usage nocif et la dépendance. Cela n'empêche pas, sur un plan plus physiopathologique et clinique, d'essayer de décrypter ce qui fait le cœur du comportement addictif.

I. Intérêts du concept de pratiques addictives

Le rassemblement sous le terme de pratiques addictives permet un abord commun, plus objectif et comparatif, des troubles liés à l'abus et à la dépendance aux différentes substances psychoactives. L'intégration dans les pratiques addictives de celles liées au tabac, à l'alcool ou aux médicaments psychotropes permet de comparer, le plus objectivement possible, leurs effets, les pathologies induites, leurs conséquences et leurs coûts, à ceux des différentes toxicomanies « illicites ». Cela permet aussi de sortir du carcan rigide de la loi de 1970 qui globalise les différents produits illicites et assimile les différents types de consommateurs à des délinquants.

Le concept de pratiques addictives permet également de sortir du piège des vocables commodes, mais stigmatisants : « alcoolisme », « toxicomanie ». Tout utilisateur d'alcool ou de stupéfiant, même chronique, ne présente pas un comportement addictif si l'on ne retrouve pas cette avidité, cette répétition et cette perte de contrôle se traduisant par une impossibilité de lutter contre la dépendance. Ce qui signe l'addiction, ce n'est pas le produit en lui-même mais l'utilisation qu'en fait le sujet. La sage distinction entre usage, abus et dépendance doit être maintenue, repérage rendu impossible par l'emploi des termes globalisants d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Addiction(s) sans drogue :

Nous sommes donc amenés à évoquer les addictions sans drogue, telles que l'anorexie-boulimie, l'addiction sexuelle, l'addiction au sport, l'addiction au travail, le jeu pathologique ou les achats compulsifs. Les similitudes comportementales avec les addictions aux substances psychoactives que l'on peut observer dans ces addictions sans drogue s'expliquent vraisemblablement par des mécanismes neurobiologiques et psychologiques similaires ou proches, mettant en jeu les fonctions du plaisir, de l'évitement de la souffrance, de la dépendance et de la gestion des sensations et des émotions.

II. Comportements de consommation de substances psychoactives

La communauté scientifique internationale individualise trois grands types de comportement dans la consommation de substances psychoactives, et ce qu'elle que soit la substance concernée : l'usage, l'abus(ou usage nocif) et la dépendance.

L'usage, n'entraînant pas de dommage par définition, ne saurait être considéré comme pathologique. A l'inverse, la dépendance, perturbation importante et prolongée du fonctionnement neurobiologique et psychologique d'un individu, est, sans conteste, une pathologie.

A. Usage

L'usage ne saurait être considéré comme pathologique, puisqu'il n'entraîne pas de dommage. Néanmoins, il faut savoir que certaines formes d'usages comportent des risques.

Usages à risque :

Dans certaines circonstances ou situations, une consommation apparemment socialement réglée est susceptible d'entraîner des dommages. Il est important de préciser les caractéristiques de ces usages à risque qui font le lit de l'abus et de la dépendance.

On peut regrouper ces usages à risque en deux catégories :

- le risque situationnel (conduite de véhicules mais également grossesse)
- le risque quantitatif ou consommation au –delà de certaines quantités (telles que définies, par exemple, par l'OMS (Organisation mondiale de la santé pour l'alcool), c'est-à-dire la consommation régulièrement excessive de substances psychoactives.

B. Définition de l'abus/usage nocif

L'abus, défini par le DSM-IV [2] ou l'usage nocif de la CIM-10 [3] (Classification internationale des maladies 10^{ème} révision), de substances psychoactives posent un réel problème conceptuel et de positionnement : il est difficile de parler de maladies, alors que cet état est réversible, en grande partie sous l'effet de la volonté du consommateur, et qu'il ne se différencie que progressivement de la consommation d'usage. Toutefois, l'existence des complications somatiques ou psychiatriques et des dommages sociaux, familiaux ou juridiques induits justifie de parler de « troubles liés à la consommation de... » et de proposer une véritable réponse sanitaire d'aide à la gestion de ces comportements nocifs.

• **Le DSM-IV définit ainsi « l'abus d'une substance » :**

A) Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1) utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple : absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;

2) utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple : conduite de véhicules ou mise en fonctionnement de machines alors que l'on est sous l'influence d'une substance) ;

3) problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple : arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;

4) utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés par ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple : disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B) Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substances, les critères de la dépendance à une substance.

L'intérêt majeur de cette définition a justement été de faire reconnaître qu'il y avait un problème, un « trouble », et de faire admettre que cette modalité de comportement de consommation (qui entraînait des dommages physiques, psychiques et sociaux, alors même que le sujet n'était pas encore dépendant) devait être considéré et traité comme une entité pathologique. Il s'agit là d'un changement conceptuel majeur qui permet de faire basculer ces conduites de consommations nocives du champ de la prévention à celui de la pathologie et d'instaurer une légitimité médicale à traiter.

Première partie : LE CONCEPT DE L'ADDICTION

L'acte médical s'appuie alors sur une nécessité de soins, et non plus sur de vagues considérations préventives, toujours plus ou moins suspectes d'a priori moraux. La reconnaissance par le corps médical de l'existence d'une consommation nocive rend plus difficile le déni, individuel et collectif, dans la mesure où il existe des données objectives et un consensus scientifique. L'enjeu est donc de taille.

• **La CIM-10 définit ainsi « l'utilisation nocive pour la santé » F1x.1, ici des médicaments de substitution :**

Mode de consommation d'une substance psycho-active qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (p. ex. hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (p. ex. épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool).

Directives pour le diagnostic

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques.

Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel et les conséquences sociales négatives (p. ex. une arrestation, la perte d'un emploi ou des difficultés conjugales) ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic.

De même, une intoxication aiguë (F1x.0) ou une « gueule de bois » ne sont pas en elles-mêmes « nocives pour la santé » selon la définition donnée ici.

Enfin, on ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance (F1x.2), un trouble psychotique (F1x.5) ou un autre trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psycho-actives.

C. Dépendance

Fouquet avait énoncé, à propos de l'alcoolisme, une image condensée qui représente très clairement la dépendance et peut s'appliquer aux autres consommations de substances psychoactives : « l'impossibilité de s'abstenir de consommer ». il est habituel de distinguer :

- la dépendance psychique définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit (le sevrage « psychique »). Cette dépendance psychique a pour traduction principale le craving ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable et qui persiste après des mois et des années d'abstinence.

Première partie : LE CONCEPT DE L'ADDICTION

- la dépendance physique définie par un besoin irrésistible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée). Cette dépendance physique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic.

• Le DSM-IV définit ainsi « la dépendance à une substance » :

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la **présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes**, à un moment quelconque d'une **période continue de 12 mois** :

- 1) tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
 - b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;
- 2) sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir critères A et B des critères de sevrage à une substance spécifique),
 - b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- 3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
- 4) il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
- 5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex., fumer sans discontinuité), ou à récupérer de ses effets ;
- 6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
- 7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (p. ex., poursuite de la cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Deuxième partie :

BIOLOGIE DE L'ADDICTION

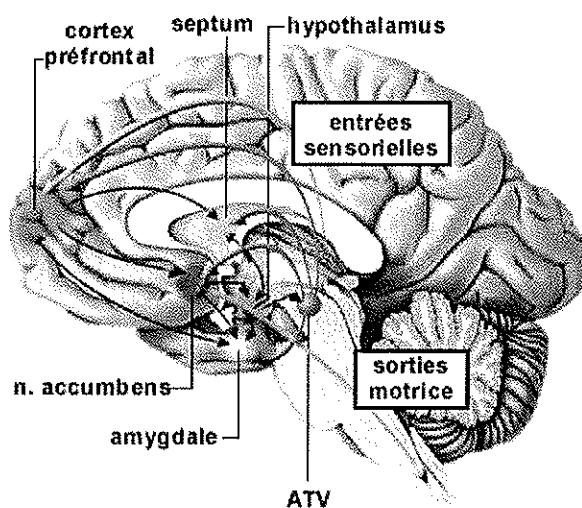
I. Approche neurobiologique de l'addiction

Les caractéristiques du fonctionnement du sujet addict sont désormais bien décrites. La neuropsychologie, la neurobiologie et l'imagerie permettent d'objectiver le fait que le cerveau addict ne fonctionne pas selon la norme. Il ne s'agit pas là simplement d'une question de volonté, mais bien d'une altération des mécanismes cérébraux qui explique les difficultés que les personnes concernées ont à contrôler leurs comportements de consommation, ainsi que les difficultés que nous avons à les traiter.

Ainsi, les éléments neuronaux impliqués dans la prise de drogues et l'addiction incluent trois sous-circuits interconnectés :

- un circuit intégrant les processus de récompense /plaisir et du stress
- un circuit gérant la sortie comportementale, en particulier les conduites compulsives
- un circuit pouvant rendre compte des mécanismes sous-jacents au besoin impérieux de consommer, déclenché notamment par des stimuli et indices associés à la drogue

Cette boucle est, par ailleurs, connectée à sortie motrice pour organiser la recherche de drogue.



Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

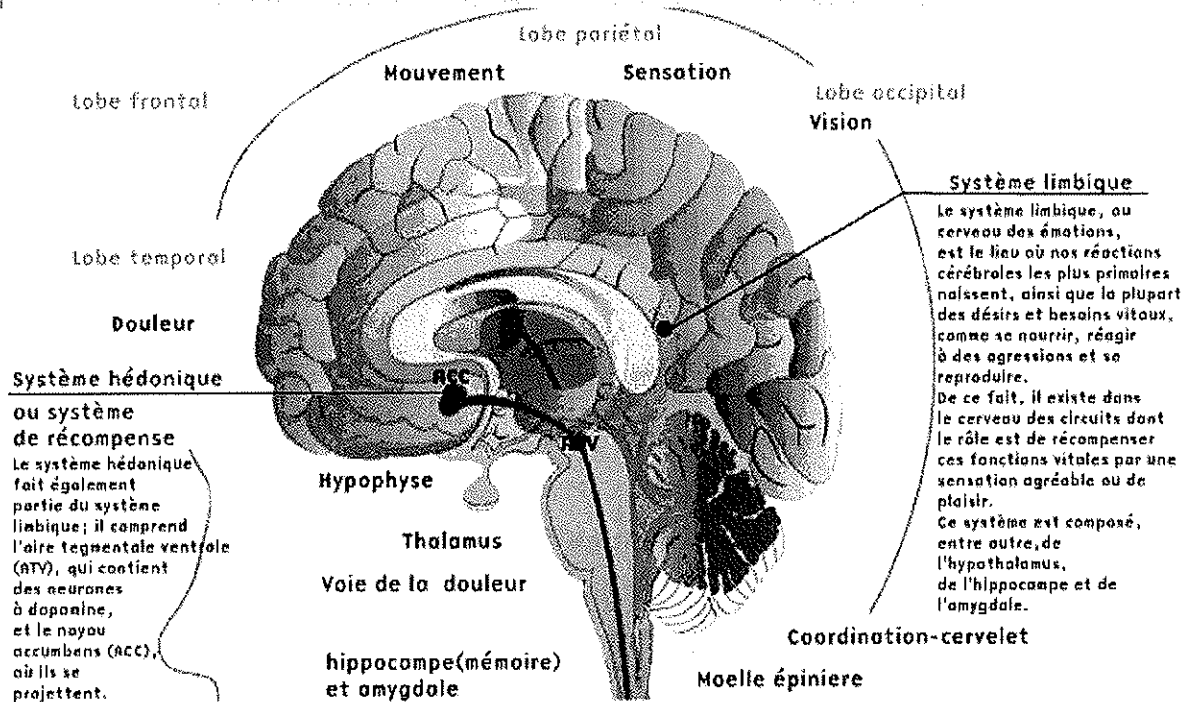
Le développement de la dépendance correspond donc à des maladaptations au sein de ces circuits, et implique des changements dans la manière dont les processus de renforcements sont traités.

A. Stade d'absorption massive et d'intoxication : effets renforçants des drogues

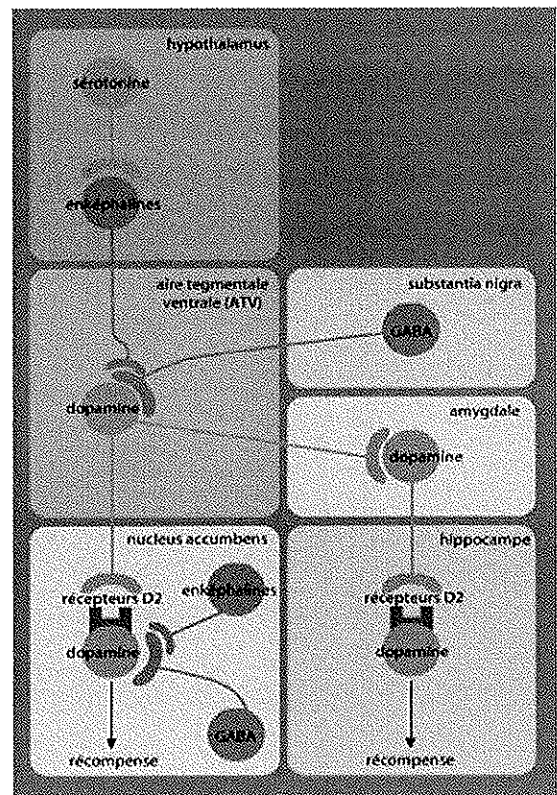
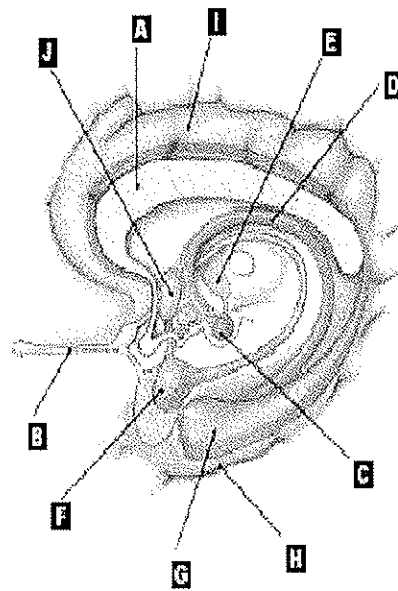
Initialement, les mécanismes altérés sont des mécanismes vitaux primordiaux : ceux de la gestion du plaisir et de la souffrance, et ceux de la gestion des émotions. Le système dit mésolimbique, issu de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et projetant vers le noyau accumbens, a été reconnu comme faisant partie intégrante du système dit de récompense ou de plaisir par la grande voie du faisceau médian du télencéphale [4] constitué de neurones dopaminergiques. Ce circuit est connecté à l'amygdale, qui aide à évaluer si une expérience est plaisante ou non, à l'hippocampe, qui intervient dans l'enregistrement des souvenirs associés à une expérience, et au cortex préfrontal, impliqué dans la prise de décision. Finalement, le duo aire tegmentale ventrale et noyau accumbens servirait à indiquer aux autres centres cérébraux la « valeur hédonique » associé à un acte donné, une valeur hédonique élevée motivant la réalisation de cet acte. Mais, des neurones autres que ceux à dopamine interviennent également, interférant avec ce circuit.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Cerveau humain, régions cérébrales et circuits neuronaux (voies nerveuses) :

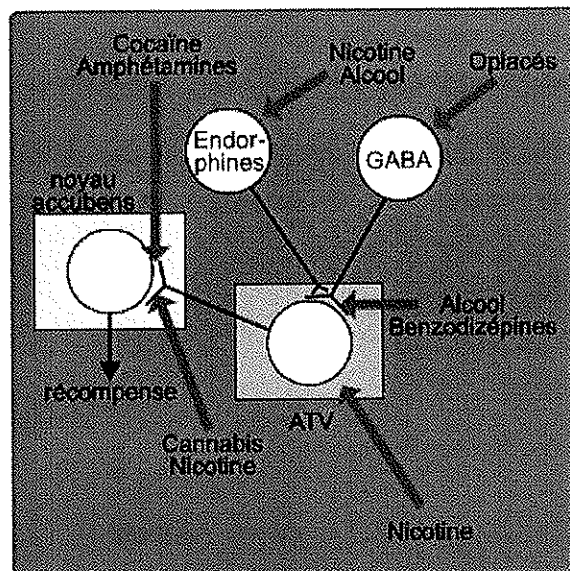


- A- Corps calleux
- B- Voie olfactive
- C- Corps mammillaires
- D- Fornix
- E- Noyaux antérieur du thalamus
- F- Amygdale
- G- Hippocampe
- H- Gyrus parahippocampique
- I- Circonvolution cingulaire
- J- Noyaux hypothalamiques

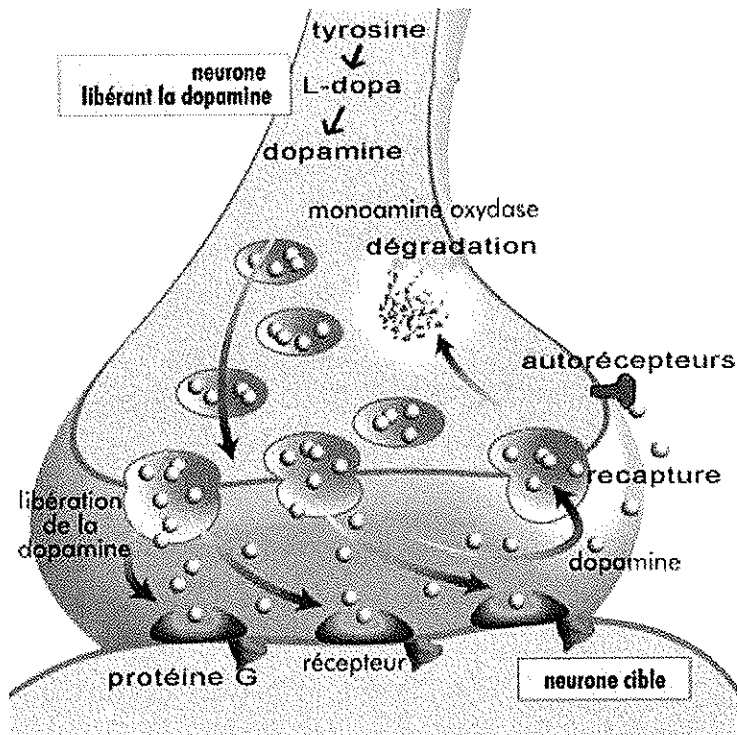


Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Cependant, le point commun entre toutes ces substances addictives est qu'elles entraînent une augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens. En effet, toutes les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance amènent une hyperdopaminergie soit directement dans le cas de la cocaïne, de l'ecstasy ou des amphétamines soit de façon plus indirecte par une action sur les interneurons et sur les récepteurs GABAergiques et opioïdes, par exemple, qui viennent moduler ce fonctionnement du neurone dopaminergique. Il en est de même avec un stress prononcé (de là viendrait le plaisir et l'excitation conférés par le jeu par exemple). Or, l'effet initial des drogues repose en grande partie sur la rapidité et l'intensité de cette augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens. L'activation du circuit de la récompense ainsi déclenchée induit un effet dit de « renforcement positif » : répéter l'acte de prise de drogue vise à retrouver l'effet de bien-être procuré.



Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

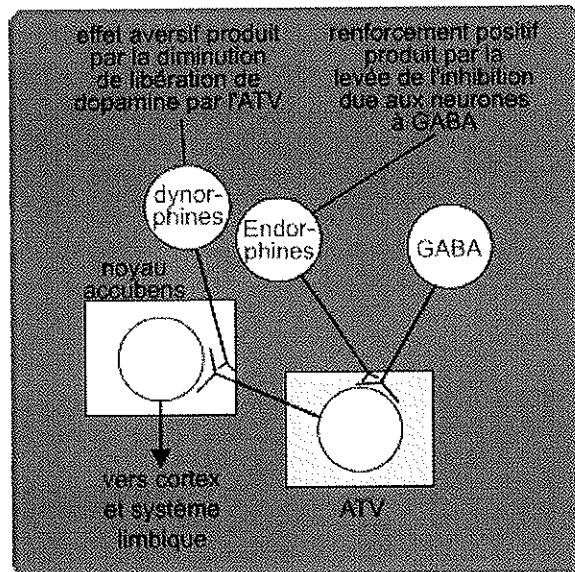


D'autres données plus récentes suggèrent maintenant que la libération de dopamine peut être déclenchée seulement par l'environnement associé à la récompense, sans même que celle-ci soit présente ! La dopamine serait alors responsable d'un ensemble de comportements destinés à atteindre la récompense.

B. Symptômes du sevrage aigu

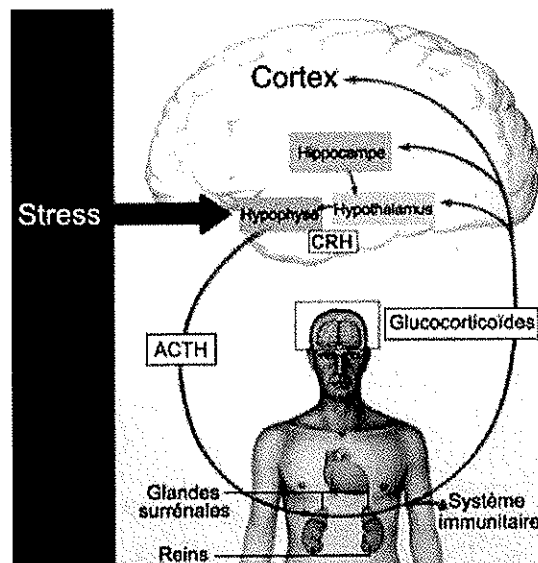
Cependant, cette vision hédonique fondée sur la recherche du plaisir procuré par la drogue, si elle est tout à fait valable chez les personnes maîtrisant leur consommation, ne tient plus chez les personnes devenues addictes. Chez ces dernières, c'est un effet de « renforcement négatif » qui est à l'œuvre. L'individu agit alors non pas pour se trouver « mieux que dans son état normal » mais pour se rapprocher de « son » état normal. Le problème est que cet état normal est entre-temps devenu hors de portée. A tel point que seule l'utilisation de l'objet d'addiction est capable d'effacer en partie (et temporairement) le mal-être psychologique ressenti. La capacité de l'individu à trouver du réconfort dans des sources de récompense « naturelles » a disparu, et sa motivation à rechercher ces récompenses pourtant vitales, aussi.

Sur le plan neuronal, ce renforcement négatif semble correspondre à une moindre réactivité de base du circuit de la récompense, seule la drogue arrivant à le stimuler de manière perceptible pour le sujet.



Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Mais, cela semble aussi correspondre à des modifications notables dans le fonctionnement des systèmes de stress [5,6,7,8]. Le stress « classique » qui, sous l'influence de l'hypothalamus, entraîne la production d'hormones de stress par les glandes corticosurrénales, cède la place à un stress autoproduit dans le cerveau. Un stress qui se traduit par la suractivation de certains neurones de l'amygdale, les neurones producteurs d'une hormone nommée facteur de libération de la corticolibérine (CRF). Comme ils sont impliqués dans les ressentis négatifs, leur suractivation pourrait contribuer à la prise répétée de drogue [9]. En effet, l'augmentation régulière de la consommation et l'induction de la dépendance produisent une activation des systèmes centraux (extrahypothalamique) du stress et des systèmes noradrénergiques mobilisés lors du stress, en particulier au sein de l'amygdale élargie. Le sevrage aigu, et ce pour toutes les drogues d'abus, accroît la libération du CRF dans cette région. Les antagonistes des récepteurs du CRF bloquent l'apparition des symptômes de type anxieux et les réponses aversives associées au syndrome de sevrage aigu ; il semble même que ces augmentations de CRF aient des propriétés motivationnelles en ce sens que les antagonistes bloquent la consommation excessive chez les animaux dépendants, mais ne réduisent pas la consommation de base, de non-dépendance. Il apparaît donc bien que les systèmes CRF et noradrénergiques soient impliqués dans le développement de la dépendance et qu'ils contribuent au besoin de consommation aboutissant à la dépendance. Leur dérégulation persiste durant les abstinences prolongées, et ils sont réactivés avec l'avènement d'un état de stress.



Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Finalement, ces systèmes contribuent au développement de la dépendance et à la vulnérabilité à la rechute mais ils contribuent également à l'existence d'une vulnérabilité initiale, et donc aux larges différences interindividuelles caractérisant la propension à succomber à l'usage intense de drogues. En effet, dans les situations de stress, réponse physiologique normale à un environnement agressif, ce sont les glandes surrénales qui sécrètent de grande quantité de glucocorticoïdes. Or, ces hormones augmentent la sensibilité du cerveau aux psychotropes. Chaque individu ayant sa propre sensibilité à l'agression, il réagit par des sécrétions plus ou moins élevées de glucocorticoïdes à un environnement donné. Une sensibilisation de l'axe, des sécrétions élevées ou répétées de cortisone (ou corticostérone) sont des facteurs de vulnérabilité. Cette vulnérabilité se manifeste par une hypersensibilité initiale aux drogues et elle est liée à l'activation accrue des neurones dopaminergiques mésolimbiques par les hormones du stress.

On constate alors que l'ensemble incluant l'accumbens et l'amygdale élargie représente la région où s'intègre les changements affectifs et émotionnels associés à la transition des états de renforcements positifs vers les états de renforcements négatifs, alors que la maladie, c'est-à-dire la dépendance progresse.

C. Stade de préoccupation et rétablissement du besoin impérieux de consommer

La pathologie addictive est également caractérisée par un risque élevé de rechute même après un sevrage réussi, même après des mois sans contact avec la drogue. Une rechute souvent déclenchée lorsque la personne se retrouve dans un contexte « associé » à la drogue. La propension à rechuter ne reflète pas seulement l'emprise de l'objet d'addiction sur la mémoire. Elle reflète également l'incapacité du sujet à résister à la rechute : elle signe, en fait, la perte de ses capacités d'autorégulation. Pas un manque de volonté, non. Mais l'incapacité à traduire cette volonté dans l'action. Cette perte de contrôle, qui est au cœur même de la définition du syndrome addictif, prend petit à petit, depuis quelques années, une place croissante dans les travaux consacrés à la neurobiologie de l'addiction. Ceux-ci montrent combien le cortex préfrontal, qui se trouve au cœur de la prise de décision, est affecté chez les personnes addictes [10].

La neuro-imagerie a par exemple révélé une baisse du métabolisme de base du cortex préfrontal chez des personnes addictes à des drogues aussi variées que la cocaïne, les opioïdes ou l'alcool. En revanche, si l'on présente à ces mêmes personnes des indices se rattachant à leur drogue d'élection, alors le métabolisme de leur cortex préfrontal augmente de façon bien plus marquée que si on leur présente des indices liés à une récompense plus ordinaire.

Finalement, le cortex préfrontal serait devenu tout à la fois incapable de déclencher la recherche de récompenses naturelles, et d'empêcher les comportements de recherche de drogues. Ceci s'explique par le fait que durant la prise de drogues, la libération de dopamine s'accroît dans l'amygdale et permet les associations entre les qualités de récompense et les stimuli extéroceptifs. Dans le contexte de dépendance, une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens en raison de la répétition des prises de drogues entraîne un accroissement de la valence des indices renforçants conditionnés et des associations stimuli-récompenses, ces processus étant sous-tendus par des modifications structurales progressives au sein de l'amygdale. De plus, ce circuit est également relié au cortex préfrontal, impliqué dans des mécanismes essentiels de contrôle et d'inhibition et dont le dérèglement fonctionnel est à l'origine de conduite impulsives-compulsives.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Par ailleurs, ces régions préfrontales sont affectées par l'exposition prolongée et abondante aux drogues. En fait, la recherche de drogues serait due à deux phénomènes reliés [10] : à l'augmentation des qualités incitatives des drogues et des stimuli associés en raison de la dysfonction des mécanismes limbiques-amygdaliens, et au dérèglement de contrôles inhibiteurs en raison de dysfonctions corticales frontales. Ces dérèglements débouchent sur un état dans lequel les stimuli représentatifs des états de dépendance canalisent l'essentiel des conduites. En effet, il apparaît un dérèglement de la capacité à attribuer une valence attractive normale en raison de l'attribution de ces valences attractives aux drogues d'usage qui usurpent d'une certaine manière toutes les capacités de choix [11,12].

Le rétablissement de la conduite addictive et la rechute [13,14,15] après une période plus ou moins prolongée d'abstinence sont des symptômes cardinaux de la maladie. Les données sont d'origine essentiellement expérimentale. La rechute survient après l'exposition à un stress, à un stimulus pharmacologique qui produirait une expérience comparable à la prise de drogue, à un stimulus environnemental, ou un indice, associé à l'obtention ou la consommation de la drogue. Ces expositions induisent des états intéroceptifs qui accroissent la probabilité de rechercher la drogue. Ce besoin de reprise de la consommation converge sur la région cortex préfrontal – cortex cingulaire antérieur et sort par le noyau accumbens. Ces événements provoquant la reprise de la consommation emprunteraient une voie glutamatergique cortico-accumbens, et les changements du système glutamatergique seraient les clés de la rechute. Les reprises de consommation provoquées par des indices et des stimuli environnementaux associés à la drogue dépendraient de l'activation de l'amygdale basolatérale, fondamentale dans l'association des indices à une prise de drogue, et du cortex préfrontal – cortex cingulaire, via la projection glutamatergique sur le noyau accumbens. En ce qui concerne les événements de vie ou les stress environnementaux, la reprise de la drogue impliquerait l'amygdale élargie avec la projection cortex frontal – accumbens. Au contraire, dans la rechute induite par l'exposition au stimulus pharmacologique, seules les projections au cortex et au noyau accumbens semblent impliquées.

II. Modes d'action des différentes drogues dans le système nerveux central

A. Tabac

Tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis, nicotine...) augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens. Même si la conception dopaminergique des processus de dépendance représente une avancée considérable dans notre compréhension de la toxicomanie, la dopamine n'est vraisemblablement que le dernier maillon d'une chaîne neuronale impliquant, entre autres, des neuromodulateurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine. En particulier, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus sont extrêmement sensibles aux perceptions sensorielles externes et la démonstration récente d'un couplage puissant entre les neurones noradrénergiques et dopaminergiques doit nous inciter à prendre en compte l'ensemble des systèmes de modulation. Cela paraît particulièrement vrai pour la nicotine dont l'effet sur les neurones dopaminergiques pourrait n'être que marginal dans son activité addictive.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

1. Mécanismes par lesquels la nicotine produit une libération de dopamine dans le noyau accumbens

Une administration aiguë de nicotine provoque une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens qui persiste plus d'une heure in vivo [16,17,18]. Toutefois, les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine présents sur les neurones dopaminergiques se désensibilisent en quelques secondes, voire quelques minutes [19,20], ce qui a conduit à proposer que la libération prolongée de dopamine faisait intervenir d'autres mécanismes plus complexes in vivo. L'administration dans l'aire tegmentale ventrale de substances modulant la libération de glutamate ou de GABA (acide γ -aminobutyrique), respectivement acide aminé excitateur ou inhibiteur, module la libération de dopamine dans le noyau accumbens. La libération de ces neurotransmetteurs est sous le contrôle de récepteurs nicotiques présynaptiques se projetant sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques [21]. La nicotine provoque une augmentation transitoire de la transmission gabaergique dans le mésencéphale, cet effet étant suivi d'une inhibition persistante de la transmission gabaergique due à la désensibilisation des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

Un modèle permettant d'expliquer la libération prolongée de dopamine a été proposé [22,21]. Ce modèle repose sur la constatation qu'il existe de nombreuses sous-unités constituant les récepteurs nicotiques et qu'en fonction de leur composition en différentes sous-unités, ces récepteurs présentent des cinétiques de désensibilisation variables. Les récepteurs nicotiques présents sur les neurones dopaminergiques comprennent les sous-unités $\alpha 4$ et $\alpha 2$. Les récepteurs nicotiques présents sur les terminaisons présynaptiques des fibres glutamatergiques comprennent les sous-unités $\alpha 7$ [22] tandis que les récepteurs présents sur les terminaisons présynaptiques des fibres gabaergiques possèdent essentiellement les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ [19]. Dans un premier temps, la nicotine agirait de façon immédiate sur les neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques comprenant notamment la sous-unité $\beta 2$ [19]. La dépolarisation des neurones dopaminergiques qui en résulte provoque des potentiels d'action et une libération de dopamine dans le noyau accumbens [19].

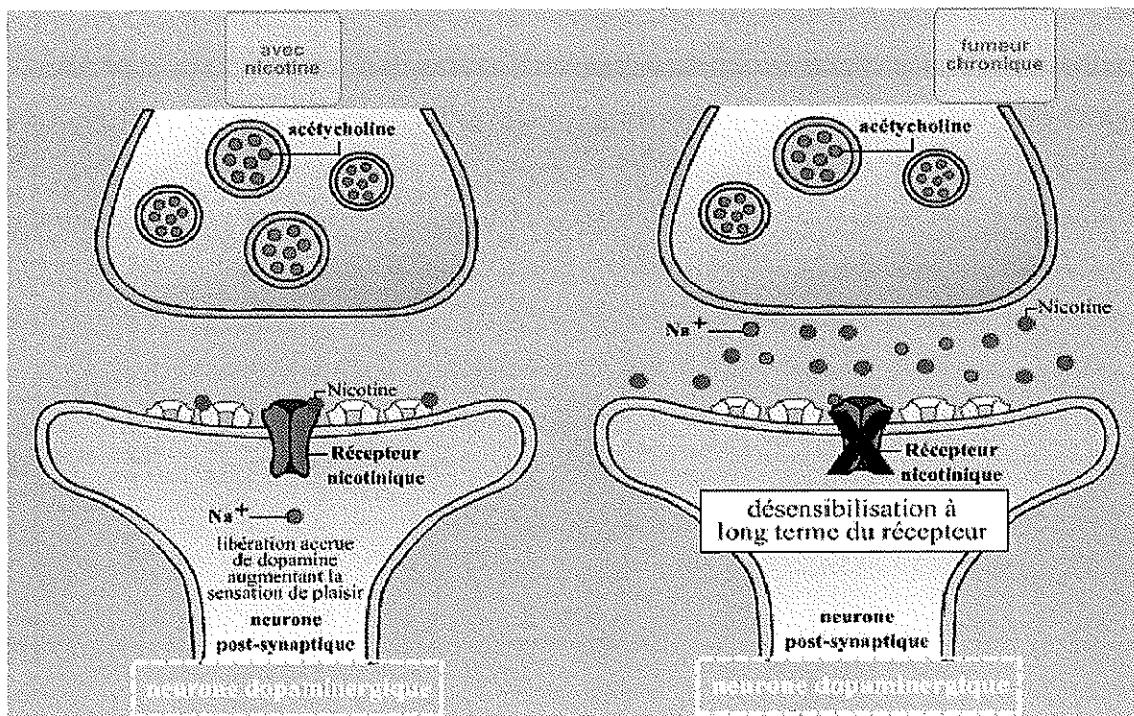
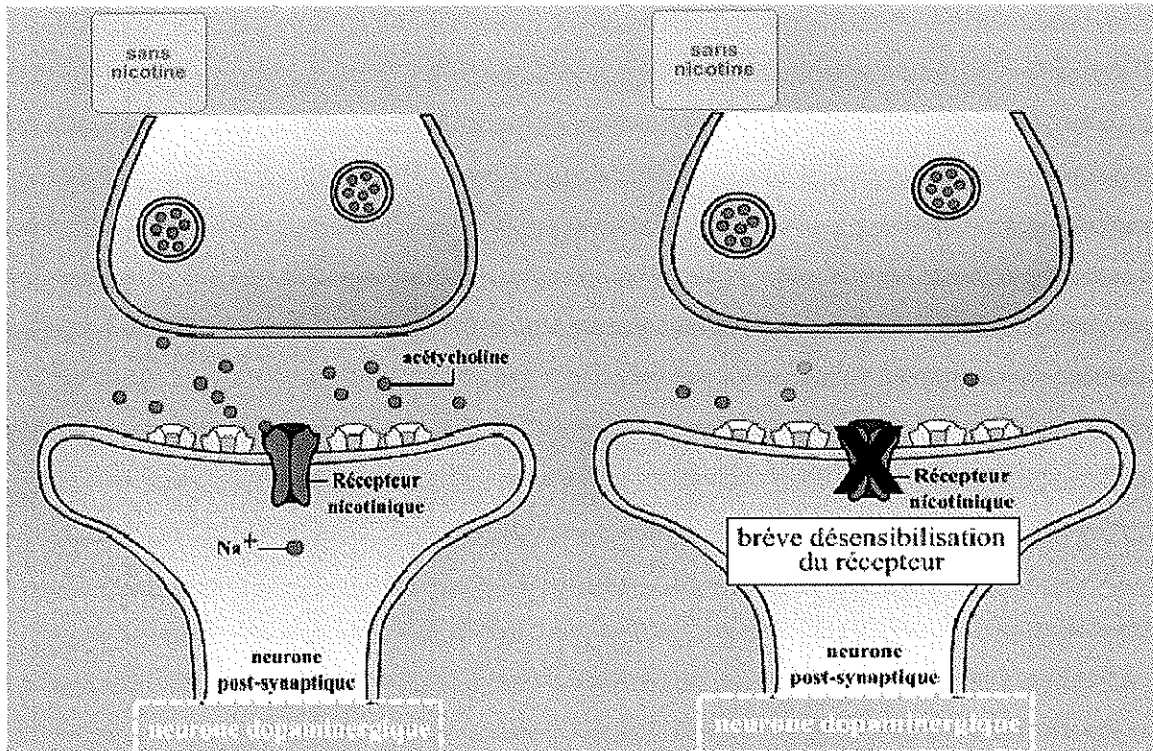
Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

La nicotine agit également sur les neurones gabaergiques qui s'activent et se désensibilisent rapidement. La dépolarisation des neurones dopaminergiques par les récepteurs somatiques à l'acétylcholine coïncide avec l'augmentation de la transmission synaptique gabaergique. Il se produit également, une augmentation de la transmission glutamatergique médiée par les récepteurs contenant les sous-unités $\alpha 7$. Ces récepteurs se désensibilisent de façon beaucoup moins rapide et lorsque le neurone dopaminergique est suffisamment dépolarisé, l'augmentation de la transmission glutamatergique peut induire une potentialisation de la réponse [22]. La récupération de la transmission gabaergique nécessite environ une heure, ce qui est en accord avec la libération prolongée de dopamine observée *in vivo* [16,17,18]. Par ce système exciteur/inhibiteur, il semble possible de moduler la libération de dopamine induite par la nicotine dans le noyau accumbens [23].

Toutefois, certains auteurs proposent une hypothèse alternative [24]. En effet, il existe dans le cerveau des fumeurs une augmentation réactionnelle (up-regulation) du nombre des récepteurs nicotiniques [25]. Les conséquences fonctionnelles de cette up-regulation ne sont pas déterminées, mais il semble qu'après exposition prolongée à la nicotine, certaines réponses puissent être accrues [26]. Ainsi, si une telle régulation fonctionnelle avait lieu *in vivo* (ce qui n'est pas encore montré), les récepteurs comprenant les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ pourraient être « up-régulés » dans un état de haute affinité à conductance élevée, pouvant augmenter la dépolarisation présynaptique et favoriser la libération de dopamine [24].

À l'inverse, une diminution de la transmission dopaminergique lors du sevrage tabagique pourrait participer à la dépression et à l'état d'anhédonie qui peuvent survenir suite à l'arrêt du tabac.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



2. *Effets de la nicotine sur les neurones noradrénergiques*

La très grande majorité des fibres noradrénergiques ascendantes provient du locus coeruleus, un noyau du mésencéphale. Néanmoins, d'autres fibres ascendantes qui n'atteignent pas le cortex cérébral proviennent de noyaux noradrénergiques encore plus profonds situés dans le bulbe et le pont.

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que la nicotine augmente la libération et la synthèse de noradrénaline. En effet, l'administration chronique de nicotine à des rats augmente la synthèse de tyrosine hydroxylase, la première enzyme de synthèse de la noradrénaline, dans le locus coeruleus pendant environ une semaine alors qu'au niveau des sites de projection (hippocampe, hypothalamus, cortex, cervelet) l'augmentation persiste jusqu'à 3 semaines [27,28].

En outre, les cellules du locus coeruleus semblent être les premières cibles de nombreuses substances psychotropes telles que les antidépresseurs tricycliques et les drogues d'abus [29,30]. Enfin, si l'on ajoute qu'il a été montré récemment que les neurones noradrénergiques sont couplés aux neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques et qu'ils jouent par conséquent un rôle permissif dans les effets psychostimulants, moteurs et renforçants des drogues d'abus [31,32], il semble logique de considérer l'effet de la nicotine sur les cellules noradrénergiques comme un élément primordial dans la compréhension des mécanismes toxicomanogènes du tabac.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

3. Effets de la nicotine sur les neurones sérotoninergiques

Bien que la nicotine induise souvent la libération de neurotransmetteurs lors de la stimulation de ses récepteurs présynaptiques [33], elle modifie la libération de sérotonine (5-HT) sans que l'on ait pu mettre en évidence de récepteurs nicotiniques sur les terminaisons sérotoninergiques.

Il a été montré que les antagonistes du récepteur 5-HT₃ bloquaient les effets stimulants dopaminergiques et de préférence de place de la nicotine [34] et qu'ils réduisaient la réaction de sursaut induite par le sevrage à la nicotine [35]. Une réduction de la réaction de sursaut au sevrage de la nicotine a également été observée lors de l'administration d'antagonistes du récepteur 5-HT_{1A} [36]. D'autres expériences pharmacologiques ont montré une baisse de l'activité locomotrice et des effets renforçants de la nicotine lors de l'administration d'un agoniste du récepteur 5-HT_{2C}, le Ro-60-0175 [37].

4. Nicotine et hormones

La nicotine modifie l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA), principalement en augmentant la libération d'ACTH (adrenocorticotrophie hormone). Plus récemment, il a été montré que la nicotine libère la prolactine [38] et la β -endorphine [39]. La nicotine agit toujours par l'intermédiaire de ses récepteurs nicotiniques mais selon des voies multiples dans lesquelles interviennent les neurones modulateurs, noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Une des hypothèses est que la nicotine agirait par l'intermédiaire de la libération de CRF (corticotropin releasing factor), intervenant ainsi de façon analogue à un événement stressant.

Des études chez l'homme ont montré que la fumée de cigarette peut élever les niveaux plasmatiques d'ACTH et de cortisol [40,41], mais il faut au moins deux cigarettes de force standard (1 mg nicotine /cigarette) pour obtenir un effet significatif.

5. Effets peu étudiés de la nicotine

Il est clair que la nicotine, qui possède des récepteurs dans l'ensemble du système nerveux central, est potentiellement susceptible d'intervenir sur tous les types de neurotransmission. Nous prendrons trois exemples qui correspondent à des observations qui, même si elles n'ont pas donné lieu à un nombre de publications aussi important que dans les cas précédents, méritent d'être soulignées.

La stimulation des récepteurs nicotiques augmente la synthèse et la libération de la mélanoképhaline dans le striatum de souris [42] et une augmentation de l'ARN messager de la préproenkephaline dans le striatum et l'hippocampe de rat a été rapportée après un traitement aigu à la nicotine et à l'occasion d'un sevrage de la nicotine [43]. De plus, les opiacés endogènes ont été impliqués dans le maintien de la consommation de tabac parce que l'administration d'antagonistes opiacés module le plaisir associé à cette consommation [44,45].

Dans ce même ordre d'idées, il existe actuellement des recherches qui tentent d'utiliser le blocage de récepteurs aux cannabinoïdes, qui participent à une neurotransmission connue pour intervenir sur les processus de récompense, afin de faciliter le sevrage au tabac [46]. Effectivement, il existe des données indiquant que la prise répétée de nicotine augmente, dans les structures limbiques, les taux d'arachidonoyléthanolamide (AEA), un ligand endogène des récepteurs aux cannabinoïdes [47].

Citons enfin le rôle possible du NO (oxyde nitrique) dans les processus d'addiction au tabac. La fumée de cigarette contient du NO et la nicotine augmente la libération de NO lorsqu'elle atteint le cerveau. Ces augmentations brutales diminuent la synthèse de NO endogène au niveau cérébral et il est vraisemblable que les fumeurs passent par des périodes de constriction de leurs voies aériennes, le NO intervenant sur leur dilatation. Pendant la consommation de tabac, l'augmentation du NO participe à l'augmentation de la diffusion de la nicotine et à la diminution des symptômes de stress. Ceci pourrait être dû au fait que la nicotine réduit l'activité du système sympathique [48]. En accord avec un rôle possible du NO dans l'addiction au tabac, les inhibiteurs de la NO synthase atténuent les symptômes de sevrage de la nicotine [49].

6. Nicotine, tabac et monoamine oxydases

Bien que la nicotine soit considérée comme le composé du tabac expliquant la dépendance, il est intéressant de constater que les individus dépendants de la nicotine pure n'existent pas. Qui plus est, les prises de nicotine sous forme de patch ou de gomme n'améliorent que de façon très incomplète les symptômes de sevrage au tabac et n'empêchent pas qu'il subsiste un taux élevé de rechute [50]. Enfin, des cigarettes dénicotinisées se sont avérées capables de réduire les symptômes de craving et de sevrage, suggérant fortement que d'autres facteurs que la nicotine sont impliqués dans la dépendance au tabac [51].

De façon très intéressante, plusieurs auteurs ont trouvé que les consommateurs de tabac avaient des taux de monoamine oxydases qui peuvent être diminués jusqu'à 40 % par rapport à ceux des non-fumeurs [52,53,54,55]. La fumée du tabac possède effectivement des propriétés inhibitrices des monoamine oxydases qui ne sont pas en lien avec la nicotine [56] et qui pourraient être dues à des produits, comme l'harmane, le norharmane ou simplement l'acétaldéhyde, qui existent aussi dans d'autres plantes psychotropes [57,58]. Ce blocage des monoamines oxydases entre en synergie avec la nicotine pour activer les différents neuromodulateurs et, in fine, les systèmes dopaminergiques responsables de la sensibilisation comportementale à long terme.

B. Alcool

1. Effets renforçants

Il a été mis en évidence la modification structurale de l'acide aminé neuro-inhibiteur, le GABA, et plus particulièrement le récepteur GABAA. Ce récepteur possède une structure peptidique pentamérique regroupant 5 sous-unités $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ et ϵ , composées à leur tour de plusieurs sous-unités [59,60,61]. L'exposition chronique à l'alcool modifie principalement la sous-unité α dans le cerveau mais de manière différente selon la région cérébrale envisagée [61,62].

Les systèmes mésolimbique et mésocortical montrent des variations souvent bidirectionnelles des sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 4$ selon que l'on étudie le noyau accumbens, structure impliquée dans les effets renforçant des drogues, le noyau amygdalien, substrat du comportement émotionnel [63], lié à la prise de drogues ou le cortex cérébral [64,62,65].

Ainsi, par exemple, une consommation chronique d'alcool induit une diminution d'expression de la sous-unité $\alpha 4$ dans le noyau accumbens et le noyau amygdalien, alors qu'il induit l'inverse dans le cortex cérébral, et une diminution de la sous-unité $\alpha 1$ dans l'amygdale et le cortex cérébral, sans effet au niveau de l'accumbens et de l'ATV [66,67,68]. Cette différence d'expression des sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 4$ entre les systèmes mésolimbique et mésocortical montrent bien les effets différents et locorégionaux spécifique de l'alcool, pouvant expliquer les effets multiples et différents exercés par l'alcool. Ces modifications structurales et fonctionnelles des récepteurs GABAA jouent un rôle prépondérant dans la dépendance à l'alcool. Ainsi, la stimulation de ces récepteurs par la microinjection cérébrale d'un agoniste GABAergique directement au niveau de l'amygdale diminue l'auto-administration de d'alcool chez le rat dépendant [69].

Cette réduction indique clairement que des modifications des récepteurs GABAA situés dans les noyaux amygdaliens de rats dépendants à l'alcool changent la valeur renforçante de l'alcool [70].

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Le système opioïde endogène est impliqué dans de nombreux processus biologiques, et modifie, au moins en partie, les effets renforçateurs de la consommation d'alcool [71]. L'administration d'alcool stimule en effet l'activité beta-endorphinique au sein du nucleus accumbens et de l'amygdale, ainsi que d'autres régions cérébrales comme l'hypothalamus et la tige pituitaire. Des altérations de la synthèse d'autres peptides opiacés endogènes ont également été rapportées après administration d'alcool, comme l'augmentation d'enképhalines au niveau striatal, hypothalamique ou au sein du nucleus accumbens. Toutefois, très peu d'études se sont intéressées à l'activité opioïde endogène de l'ATV. Pourtant, l'ATV est le siège des corps cellulaires de neurones dopaminergiques se projetant sur le nucleus accumbens, et essentiels au développement d'une dépendance. De plus, plusieurs travaux suggéraient que l'activité opioïde endogène sur l'ATV est susceptible d'expliquer, au moins en partie, les propriétés renforçatrices de l'alcool. En utilisant une technique de microdialyse in vivo couplée à des dosages radio-immunologiques, une équipe de l'université de McGill (Québec) a injecté des concentrations croissantes d'éthanol dans le péritoine de rats, et mesuré les concentrations de différents opiacés endogènes au sein de l'aire tegmentale ventrale. Comme le soulignent les auteurs, la seule détection de la présence de ces trois opioïdes endogènes au sein de l'ATV suffit à spéculer sur leur rôle potentiel comme médiateurs d'effets renforçant [71].

Le système endocannabinoïdique endogène relaie certains aspects pharmacologiques et comportementaux de l'alcool. L'alcool et les cannabinoïdes activent les mêmes voies du système cérébral de la récompense et les récepteurs CB1 des endocannabinoïdes jouent un rôle important dans les effets renforçants positifs de l'alcool ainsi que dans les processus de rechutes à l'alcool. Plusieurs études ont démontré que la transmission endocannabinoïdique est hyperactivée dans les aires cérébrales associées à la récompense pendant l'administration chronique d'alcool. Ainsi les taux des endocannabinoïdes (anandamide et 2-arachidonoylglycérol) sont augmentés après administration chronique d'alcool chez l'animal [72].

Les effets stimulants et renforçants induits par l'alcool sur le récepteur cholinergique nicotinique incluraient les sous-unités $\alpha 3\beta 2$ et/ou $\alpha 6$ [73] alors que les mêmes effets induits par la nicotine incluent les sous-unités $\alpha 4\beta 2$ comme nous l'avons vu précédemment.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Il reste néanmoins que toutes ces sous-unités du récepteur cholinergique activent la dopamine au niveau du système mésolimbique.

Il semble que la consommation d'alcool volontaire puisse induire des modifications assez fines du fonctionnement des neurones sérotoninergiques impliquant une hypersensibilisation des récepteur 5-HT1A [74]. L'importance de la place que peut prendre cette « pièce » dans le puzzle décidément très complexe des mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance est difficile à évaluer. Une hypersensibilisation des récepteurs 5-HT1A peut être à l'origine d'une diminution du « tonus sérotoninergique » avec pour conséquence une augmentation de l'impulsivité. Cette dernière pourrait être impliquée, par une sorte de cercle vicieux, dans le renforcement de la préférence pour l'alcool. L'étape suivante sera donc d'essayer de mettre en évidence l'existence de cette plus grande impulsivité dans chez des souris consommant volontairement de l'alcool.

2. Sevrage

Le sevrage induit un état affectif désagréable, caractérisé par un déficit des circuits neuronaux provoquant le renforcement et par une augmentation des comportements associés à l'anxiété [75].

Ce sont probablement ces changements neuroadaptatifs d'une exposition chronique à l'alcool qui induisent les changements émotionnels et affectifs qu'entraîne progressivement l'alcool. Bien que l'alcool ne possède pas de récepteur nerveux cible spécifique, les modifications de plusieurs sous-unité du récepteur GABAA vont entraîner l'adaptation concomitante de la transmission neuroexcitatrice en l'augmentant, principalement par l'intermédiaire du glutamate et de son récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). En effet, la consommation chronique d'alcool modifie les sous-unités NR1 et NR2A du récepteur NMDA en augmentant ces sous-unités spécifiques [76], ce qui a pour effet d'augmenter la fonction neuroexcitatrice du récepteur NMDA [77]. Tant que l'alcool reste présent de manière constante, cette situation d'équilibre cérébrale se maintient ; néanmoins la tolérance métabolique et nerveuse s'installant rapidement, les doses d'alcool devront être augmentées pour garder cet état d'équilibre.

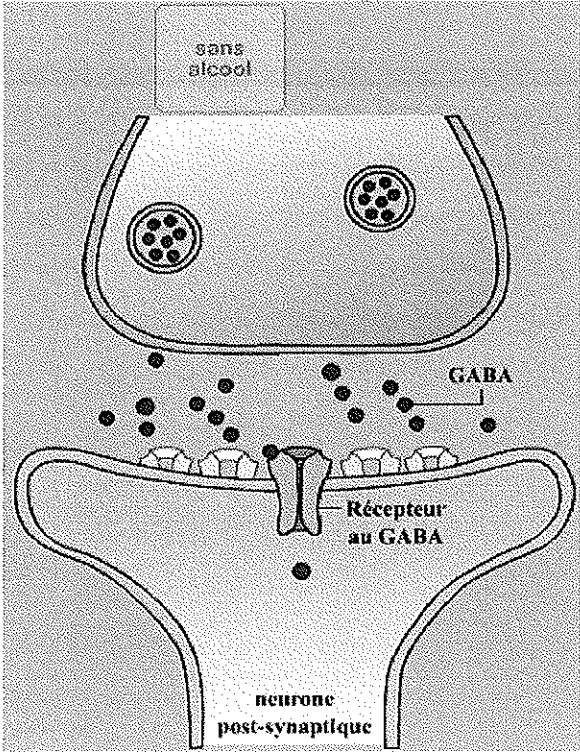
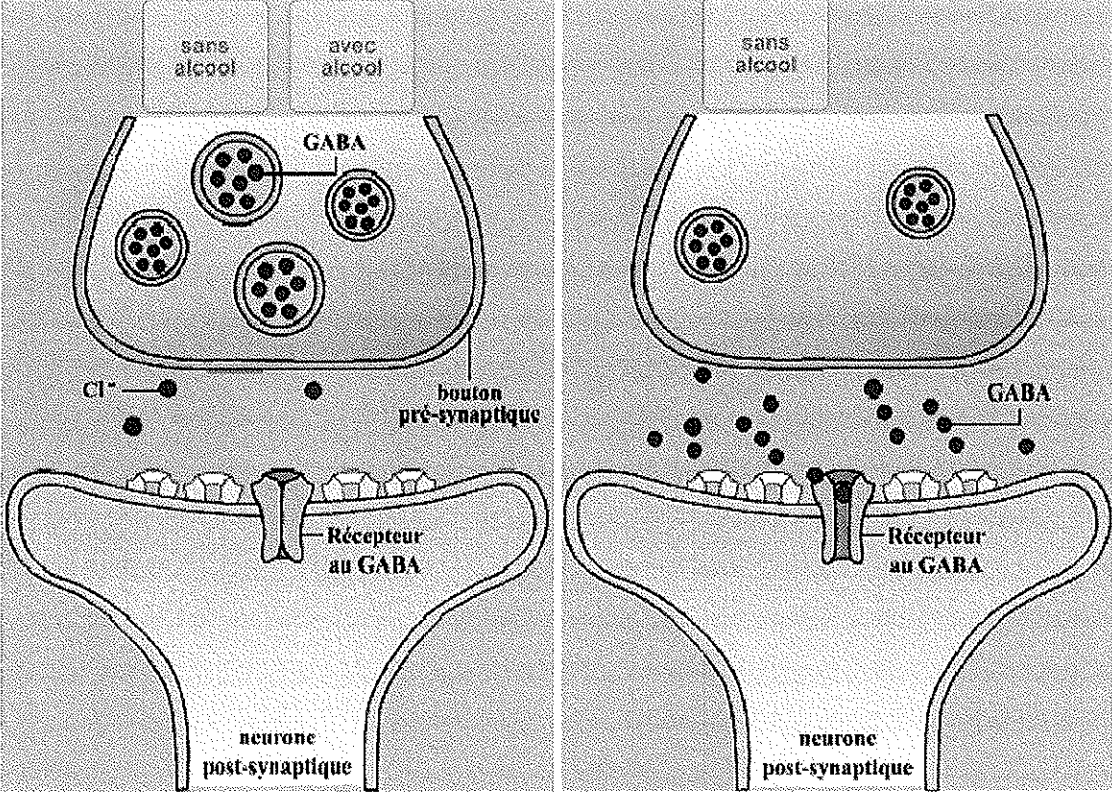
Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Le retrait d'alcool produit alors une augmentation forte importante du glutamate extracellulaire dans le striatum [78] et le noyau accumbens [79], régions dans lesquelles une augmentation des sous-unités du récepteur au glutamate est observée lors de la consommation chronique d'alcool.

Lors du sevrage, le cerveau se trouve donc dans un état d'hypofonctionnement des acides aminés inhibiteurs et d'hyperfonctionnement réactionnel des acides aminés excitateurs. Cet état est ressenti par l'animal comme très désagréable. Ainsi les rats s'autoadministrant de l'alcool pendant le sevrage ont leurs taux de dopamine et de sérotonine qui remontent à un niveau normal, alors que les rats n'ayant pas cette possibilité ont des taux anormalement bas pour ces neurotransmetteurs [80]. Cette chute importante de la dopamine intracérébrale pendant le sevrage est responsable de ce que certains auteurs ont appelé l'anhédonie, c'est-à-dire un dysfonctionnement des sensations de plaisirs [81]. Dans tous les modèles animaux étudiés, l'alcool représente le meilleur moyen, immédiat et efficace, à la fois pour gommer les signes physiques de sevrage et retrouver le renforcement positif, c'est dire son attrait pendant le sevrage et l'abstinence prolongée.

Le sevrage induit des comportements associés à tout évènement stressant [82] et active plus particulièrement le CRF, au niveau du noyau central de l'amygdale [83]. La sécrétion de ce neuropeptide au niveau des structures cérébrales du système limbique [84], responsable de l'expression du comportement émotionnel lors du sevrage [85] en fait un candidat majeur pour la vulnérabilité à la rechute. De plus, ce CRF augmente significativement l'anxiété [86,87]. Ce neuropeptide est donc bien un agent clé de la réponse comportementale face aux émotions aversives induites par le sevrage.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



C. Opiacés

La morphine et ses dérivés agissent sur les récepteurs métabotropiques des opiacés endogènes (enképhalines, dynorphines et endorphines). Ces récepteurs sont couplés à l'adénylate cyclase négativement via la protéine de couplage Gi/o, ils modulent aussi la probabilité d'ouverture de canaux ioniques ce qui leur permet de contrôler l'excitabilité des neurones. Il existe 3 sortes de récepteurs : mu, delta et kappa très largement distribués dans le cerveau. Avec leurs ligands endogènes ces récepteurs modulent plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, au stress et le contrôle limbique des émotions. Les actions psychotropes des opiacés passent par l'inhibition de l'adénylate cyclase et, par voie de conséquence, conduisent à la déphosphorylation des canaux sodiques et calciques. De plus, par l'intermédiaire de Gi/o, les opiacés activent des canaux potassiques. Il s'en suit une hyperpolarisation inhibante des neurones par ouverture des canaux potassiques et fermetures des canaux sodiques et calciques. L'effet euphorisant des opiacés est médié par les récepteurs mu et delta. Par contre, l'activation des récepteurs kappa est aversif et entraîne des troubles de l'humeur.

La dépendance est principalement causée par la stimulation des récepteurs mu des interneurons inhibiteurs (gabaergiques) de l'ATV. En se fixant sur leurs récepteurs mu, les opioïdes exogènes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA relâché. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc en bout de ligne la production de dopamine et la sensation de plaisir ressenti. Le rôle crucial du récepteur mu dans le développement et l'expression de l'addiction à la morphine a été déterminé par l'utilisation des souris transgéniques qui n'expriment pas le gène du récepteur mu [88]. Ces souris mutantes mu^{-/-} ne développent pas de dépendance à la morphine ni de syndrome de sevrage ni d'analgésie. En effet, ces souris avec un traitement chronique de morphine [89] n'avaient pas de syndrome de sevrage en présence de naloxone (antagoniste du récepteur mu capable d'induire le sevrage chez les rats traités chroniquement avec de la morphine). Le locus coeruleus est également particulièrement affecté par les opiacés et son dysfonctionnement serait à l'origine de la dépendance physique en se répercutant indirectement sur le système neurovégétatif.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

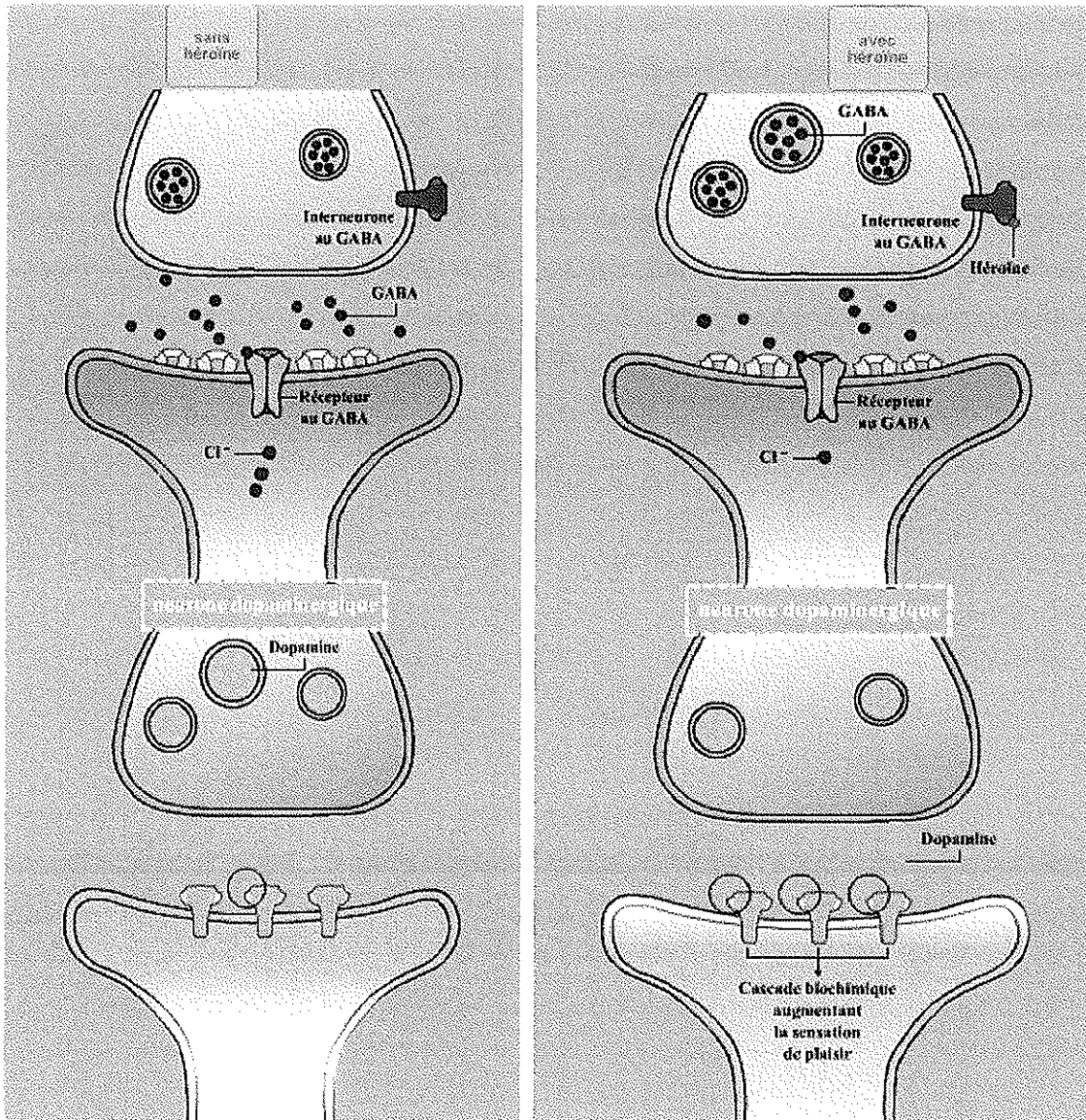
L'exposition aiguë aux opiacés inhibe les neurones du locus coeruleus directement à travers une augmentation de la conductance de canaux de K^+ , via la protéine liée au GTP ou protéine G sensible à la toxine de Pertussis ($G_{i\alpha}$ et/ou $G_{o\alpha}$) et indirectement par la diminution du courant intérieur Na^+ dépendant aussi via $G_{i\alpha}$ ou $G_{o\alpha}$. Ces phénomènes entraînent l'inhibition de l'adénylyl cyclase et la diminution de la production basale de l'AMPc. La réduction des taux d'AMPc diminue l'activité de la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA) et la phosphorylation des canaux ioniques et des phospho-protéines associés. Entre autre, l'inhibition de la voie de l'AMPc diminue la synthèse de catécholamines par une réduction de la phosphorylation de la tyrosine hydroxylase, ainsi que par des altérations de l'expression des gènes via l'altération de facteurs de transcription. Par contre, l'exposition chronique aux opiacés conduit à une up-régulation de la voie de l'AMPc [90,91] des différentes régions du système nerveux central et périphérique. Cette up-régulation implique l'augmentation des taux de quelques sous-types de l'AC et de la quantité des protéines G associées ($G_{i\alpha}$ et/ou $G_{o\alpha}$), une augmentation du niveau basal de l'AMPc ainsi qu'une augmentation de l'activité de la PKA et de quelques-uns de ses substrats comme la cyclic-AMP response-element-binding protein (CREB).

CREB est un facteur de transcription qui régule la transcription de gènes qui contiennent, à l'intérieur de régions régulatrices, un site de reconnaissance appelé CRE (pour cAMP response element ; séquence consensus TGACGTCA). Cette séquence a été décrite dans la plupart des gènes qui s'expriment dans le système nerveux. CREB est capable de s'unir à CRE sous forme d'un dimère et active la transcription seulement quand les deux sous-unités sont phosphorylées sur la sérine 133 par différentes protéines kinases parmi lesquelles on trouve la PKA. Le rôle de CREB dans les processus d'addiction a été démontré avec des souris qui avaient des mutations dans le gène codant pour CREB. Ces animaux montraient une diminution du développement de la dépendance après un traitement chronique à la morphine, et une atténuation du syndrome de sevrage après l'administration d'antagonistes du récepteurs aux opiacés [92]. CREB pourrait participer à des processus de plasticité synaptique comme il le fait lors de son renforcement de la mémoire à long terme.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Les différences entre les effets produits par le traitement aigu et par le traitement chronique, représentent une forme de tolérance physiologique ; quand la prise de drogue est arrêtée, le système up-regulé devient complètement fonctionnel et contribue ainsi aux caractéristiques essentielles de la dépendance et du syndrome d'abstinence [93,94]. En effet, le « manque » résulte d'une hyperactivité neuronale causé par l'hypermotilité réactionnelle de la synthèse de l'AMPc. Cette élévation de la capacité cellulaire de synthèse de l'AMPc est dévoilée lors du manque. Il y a alors une phosphorylation importante des canaux sodiques par la protéine kinase A (dépendante de l'AMPc) ce qui les active et produit l'hyperactivité neuronale.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



D. Cocaïne

La cocaïne agit essentiellement mais non exclusivement par l'intermédiaire des amines biogènes, et notamment de la dopamine et de la noradrénaline. D'une façon schématique, elle se fixe sur le transporteur d'un type donné de neuromédiateur et s'oppose à la recapture de ce dernier par le neurone présynaptique. L'alcaloïde bloque tout particulièrement la recapture de la dopamine, mais aussi celle de noradrénaline et de sérotonine. La cocaïne n'exerce aucune action sur la libération du neuromédiateur, sauf à très fortes concentrations. On a isolé il y a quelques années puis cloné le récepteur de la dopamine sensible à la cocaïne [95].

A court terme, il y a une forte augmentation des taux de dopamine intrasynaptique, mais, lorsque la consommation se chronicise, le neurone présynaptique ne synthétise plus suffisamment de dopamine alors que la population des récepteurs postsynaptiques se trouve augmentée (up-regulation). En effet, avec la prise chronique de cocaïne, le cerveau vient à s'en remettre qu'à cette drogue exogène pour maintenir un niveau élevé de plaisir associé à l'élévation artificiel du taux de dopamine dans ses circuits de la récompense. La membrane post-synaptique va même aller jusqu'à s'adapter à ce haut taux de dopamine en synthétisant de nouveaux récepteurs. Cette sensibilité accrue provoquera la dépression et le sentiment de manque quand cessera l'apport extérieur de la cocaïne et le retour à la normale du taux de dopamine. Cette action ne représente que d'une façon très partielle l'activité globale de la cocaïne.

L'administration de cocaïne augmente notamment l'activité des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale et dans le nucleus accumbens [96], ce qui se traduit par une augmentation de l'activité motrice sur modèle animal. Cette activité est modulée par l'administration d'antagonistes 5-HT3 [97,98], d'une façon dépendante du type d'administration de la drogue [99] mais encore sujette à controverse [100]. Il demeure cependant assuré aujourd'hui que les récepteurs 5-HT3 modulent les effets psychomoteurs induits par usage de stimulants type cocaïne ou amphétamines, probablement par une action au niveau mésolimbique indépendante du relargage de la dopamine dans cette zone.

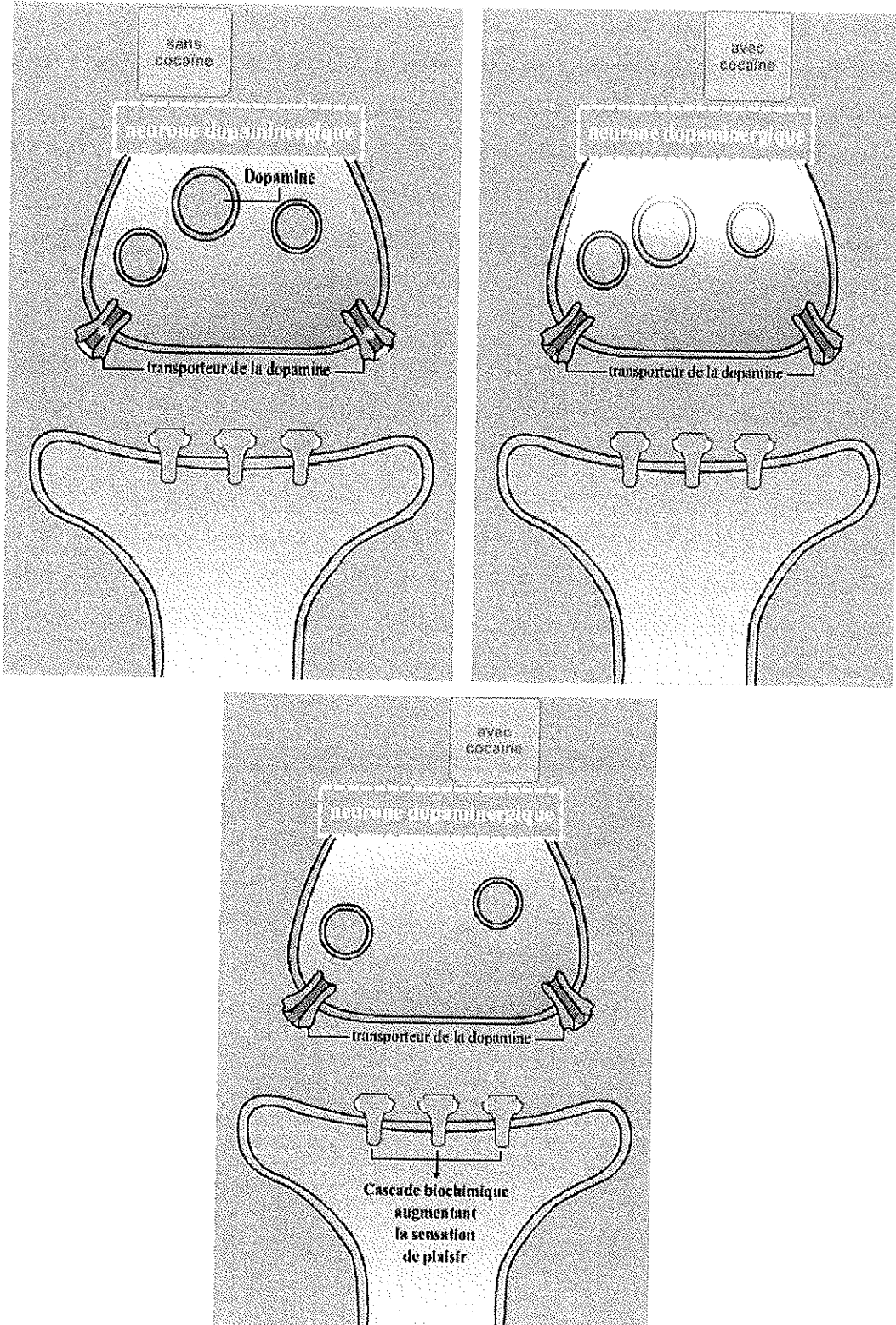
Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Les antagonistes 5-HT₃ ne bloquent pas le relargage de dopamine induit par la cocaïne dans le nucleus accumbens et n'inhibent pas la liaison de la drogue au transporteur de la dopamine. L'action semble donc plus indirecte. D'ailleurs, ces antagonistes 5-HT₃ ne modifient pas le comportement d'autoadministration de cocaïne [101]. Les résultats demeurent donc contradictoires. Une vue plus exhaustive des activités neuronales de la cocaïne implique une meilleure connaissance des rapports étroits entre ses actions sur les circuits dopaminergiques et sur les circuits sérotoninergiques [102].

L'activité de la cocaïne sur les circuits dopaminergiques entraîne des répercussions sur les autres systèmes neuroendocriniens [103]. Les récepteurs aux opiacés de type μ répondent par un phénomène d'up-regulation à une administration chronique de cocaïne; l'administration chronique de cocaïne induit l'augmentation de l'expression des ARNm des dynorphines dans les neurones nigrostriés, peut-être par induction de facteurs de transcription nucléaires type c-fos et c-jun [104]. On ignore encore l'essentiel des interactions entre cocaïne et système des opioïdes endogènes, mais des études comportementales indiquent que les opiacés endogènes participent probablement aux comportements induits par l'administration de la drogue.

La cocaïne provoque également un relargage calcium-dépendant de dopamine. C'est ainsi que quelques unes des interactions des antagonistes calciques avec la cocaïne résulteraient d'effets directs de ceux-ci sur la transmission dopaminergique [105]. Les études de cinétique au niveau central manquent encore, dans la mesure où des variations dans les paramètres cinétiques pourraient masquer des modifications pharmacologiques. Certains antagonistes calciques semblent diminuer l'activité locomotrice induite chez l'animal par la cocaïne, mais l'activité des antagonistes calciques sur la toxicité centrale de la cocaïne reste contradictoire, et en tout cas liée à la dose administrée. Les résultats d'études évaluant notamment le relargage de dopamine par microdialyse après administration d'inhibiteurs sont divergents.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



E. Cannabis

Le syndrome de sevrage aux cannabinoïdes est associé à des modifications dans les mécanismes de signalisation intracellulaire au niveau du cervelet [106]. Ainsi, une corrélation a été démontrée entre l'activité de la voie de signalisation de l'adénylate cyclase au niveau du cervelet et l'expression des signes somatiques de sevrage aux cannabinoïdes [107]. D'autre part, une augmentation de la libération de CRF accompagnée d'une activation du protooncogène Fos a été observée au niveau du noyau central de l'amygdale pendant le sevrage aux cannabinoïdes [108]. Cette modification endocrine pourrait être associée à l'état d'irritabilité ou de malaise observé lors du sevrage cannabinoïde. En accord avec cette hypothèse, une diminution de l'activité dopaminergique mésolimbique a été décrite lors du sevrage cannabinoïde [109]. Cependant, la modification de l'activité dopaminergique ne semble pas participer à l'expression des manifestations somatiques du syndrome de sevrage cannabinoïde [110].

Les récepteurs CB1 sont responsables de manifestations somatiques du sevrage cannabinoïde : l'administration de *SR 141716A* n'induit aucune manifestation de sevrage chez la souris knock-out déficiente en récepteurs CB1 traitée chroniquement avec des doses massives de $\Delta 9$ -THC ($\Delta 9$ -TetraHydroCannabinol) (20 mg/kg deux fois par jour) [111]. Il est important de souligner que les doses de $\Delta 9$ -THC nécessaires pour induire un état de dépendance sont extrêmement élevées et ne sont pas comparables aux doses consommées par l'homme. Par exemple, les doses nécessaires pour obtenir un syndrome de sevrage sévère dans la plupart des études chez le rongeur oscillent entre 10 et 100 mg/kg par jour [112,113,114,115,116,111,107]. Si l'on considère que la consommation d'un « joint » représente une dose approximative de 30 à 100 μ g/kg de $\Delta 9$ -THC [117], les doses utilisées pour induire une dépendance chez le rongeur sont équivalentes à une consommation de 300 à 1 000 joints par jour.

Les effets renforçants des substances psychoactives et d'autres stimuli ont été associés à une libération de dopamine dans certaines structures limbiques, tout particulièrement dans le « shell » du noyau accumbens. Des études biochimiques ont montré que les cannabinoïdes sont capables d'altérer le métabolisme de la dopamine au niveau du système limbique [118].

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

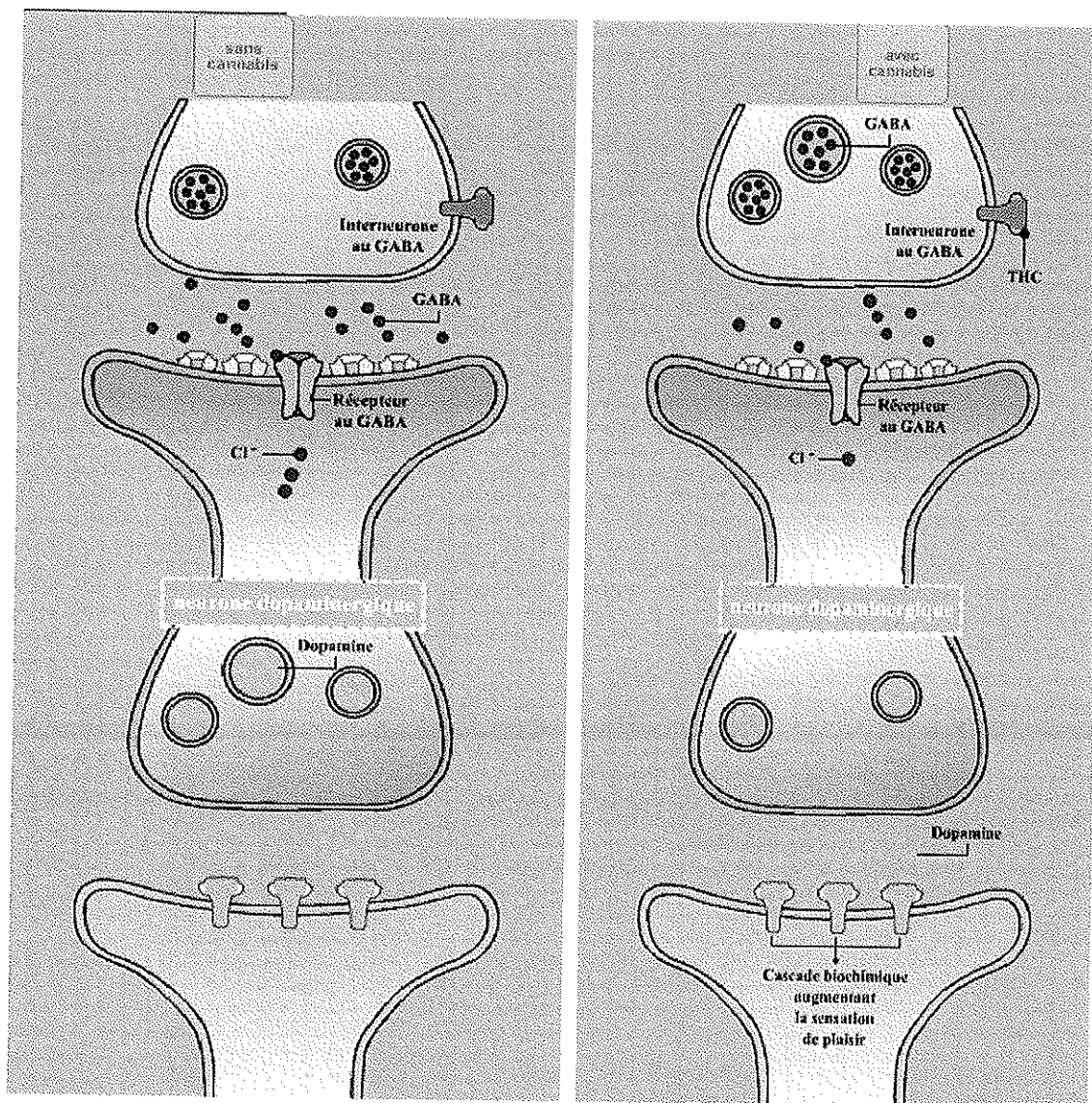
Des études plus récentes ont utilisé la technique de microdialyse *in vivo* pour montrer une augmentation de la libération de dopamine au niveau du « shell » du noyau accumbens après une administration aiguë de Δ 9-THC [119]. Les cannabinoïdes sont également capables d'augmenter l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques [120,121,122]. D'autre part, une diminution de l'activité des neurones mésolimbiques a été observée lors du syndrome de sevrage cannabinoïde [109]. Cette diminution de l'activité dopaminergique mésolimbique a également été observée lors de l'abstinence à d'autres substances d'abus et a été reliée à un état aversif/dysphorique. Les antagonistes opioïdes bloquent les effets des cannabinoïdes sur la libération de dopamine dans le « shell » du noyau accumbens [119] et sur l'activation de circuits de récompense de la voie mésolimbique [123]. Cependant, d'autres auteurs ont montré que la naloxone n'était pas capable de bloquer l'augmentation de l'activité électrique des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique [124,121,122] et de la voie nigrostriée [121] induite par l'administration de Δ 9-THC.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Tableau 15.II : Effets des cannabinoïdes sur la transmission synaptique, l'activité neuronale et la libération de neurotransmetteurs

Effecteur	Structure/type neuronal/synapse	Conséquences	Références
Décharge neuronale	Noyau tractus solitaire	Modulation	Himmi et coll., 1998
	Cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire compacta	Activation	French, 1997 ; French et coll., 1997 ; Gessa et coll., 1998 ; Diana et coll., 1998a et b ; Gifford et coll., 1997 ; Wu et French, 2000
Transmission nociceptive ascendante	Tissus cutanés	Inhibition de la nociception	Calignano et coll., 1998
Contrôle spinal nociceptif (inflammation périphérique)	Corne dorsale de la moelle épinière	Analgésie	Drew et coll., 2000
Épilepsie	Hippocampe	Réduction	Corcoran et coll., 1973
Transmission GABAergique	Corpus striatum Rostral ventral medulla (raphe magnus) Globus pallidus Aire périaqueducule grise Hippocampe Substance noire reticulata Noyau accumbens Cellule de Purkinje	Inhibition	Szabo et coll., 1998 ; Vaughan et coll., 1999, 2000 ; Katona et coll., 1999 ; Chan et coll., 1998 ; Hoffman et Lupica, 2001, 2000 ; Takahashi et Linden, 2000 ; Irving et coll., 2000 ; Hajos et coll., 2000 ; Maneuf et coll., 1996 ; Manzoni et Bockaert, 2001
Libération de dopamine	Tranches de striatum et noyau accumbens	Pas d'effet	Szabo et coll., 1999
	Noyau accumbens (<i>in vivo</i>)	Augmentation	Tanda et coll., 1997
	Cortex préfrontal (<i>in vivo</i>)	Augmentation	Chen et coll., 1990
Libération d'acétylcholine	Cortex préfrontal /hippocampe (<i>in vivo</i>)	Augmentation	Acquas et coll., 2000
	Cortex préfrontal /hippocampe	Inhibition	Gessa et coll., 1998 ; Carta et coll., 1998
	Tranches d'hippocampe	Inhibition Inhibition	Gifford et Ashby, 1996 ; Gifford et coll., 2000
	Synaptosomes (hippocampe et cortex)		
Transmission glutamatergique	Plexus myentérique	Inhibition	Roth et coll., 1973
	Culture d'hippocampe	Inhibition	Kim et Thayer, 2000 ; Shen et coll., 1996 ; Shen et Thayer, 1999 ; Sullivan, 1999 ;
	Voie perforante/gyrus denté	Inhibition	Kirby et coll., 1995
	Aire périaqueducule	Inhibition	Vaughan et coll., 2000
	Substance noire reticulata	inhibition	Szabo et coll., 2000 ; Sanudo-Pena et Walker, 1997
	Noyau accumbens	Inhibition	Robbe et coll., 2001
	Cervelet	Dépression à long terme	Takahashi et Linden, 2000 ; Levenes et coll., 1998
	Cortex préfrontal	Inhibition	Auclair et coll., 2000
	Hippocampe (CA3-CA1)	Inhibition	Terranova et coll., 1995 ; Stella et coll., 1997 ; Collins et coll., 1994 ; Al-Hayani et Davies, 2000 ; Ameri et coll., 1999

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



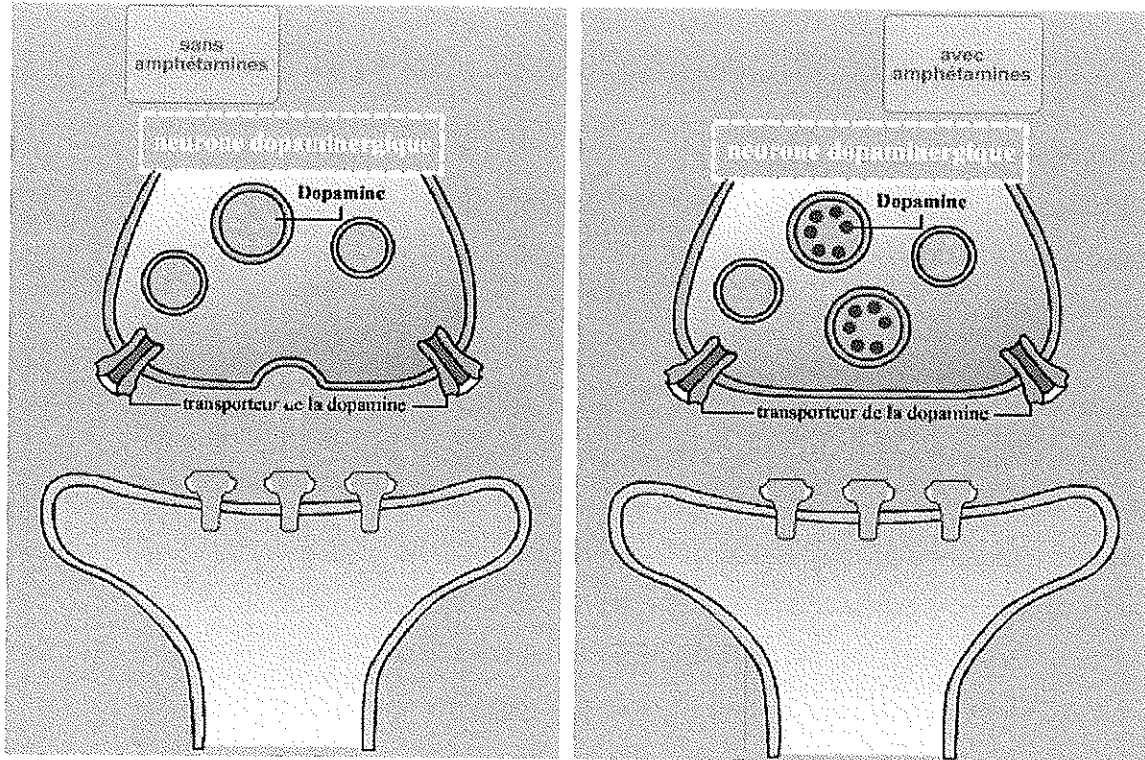
F. Amphétamines

Les amphétamines sont des agonistes sympathomimétiques indirects. Elles exercent leur activité directement sur les neurones utilisant la noradrénaline et la dopamine [125] comme neuromédiateurs; certaines d'entre elles ont une action préférentielle et presque spécifique sur les neurones à sérotonine.

Dans tous les cas, les amphétamines agissent sur la libération de ces neuromédiateurs: elles les déplacent de leurs sites de stockage (les vésicules contenues au sein même du cytoplasme des neurones) et augmentent massivement leur libération dans la synapse grâce au fonctionnement inversé du transporteur localisé sur la membrane du neurone - les amphétamines " vidangent " littéralement les cellules de leur contenu en neuromédiateur. Ces stimulants de l'éveil ont donc en commun la propriété d'épuiser les neurones, expliquant que les effets psychostimulants et anorexigènes soient temporaires, et ne perdurent que pendant le temps où l'activité de certains réseaux de neurones du cerveau est amplifiée par le recrutement (sous l'effet de la drogue) de toute la quantité de neurotransmetteur disponible dans la cellule.

Les amphétamines agiraient aussi par plusieurs autres mécanismes. Par exemple, elles diminueraient la recapture de la dopamine et, à forte concentration, inhiberaient la monoamine oxydase A (MAO-A). Les amphétamines pourraient aussi exciter les neurones dopaminergiques par l'entremise des neurones au glutamate. Les amphétamines lèveraient alors un effet inhibiteur dû aux récepteurs métabotropiques au glutamate. En enlevant ainsi ce frein naturel, les amphétamines rendraient ainsi les neurones dopaminergiques plus facilement excitables.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



G. Ecstasy

L'affinité de la MDMA (3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine ou ecstasy) a été déterminée pour une vingtaine de sites de reconnaissance dans le système nerveux central [126,127,128,129]. Ces sites représentent les cibles moléculaires les plus probables par l'intermédiaire duquel la MDMA a ses propriétés psychotropes (Tableau).

Tableau : Affinité de la MDMA pour différents sites de reconnaissance dans le cerveau [129]

Affinité élevée (0,6 à 6 μ M)	Affinité modérée (10 à 100 μ M)	Affinité faible (< 100 μ M)
Sites de recapture de la sérotonine	Sites de recapture de la noradrénaline	Récepteurs D1 et D2 de la dopamine
Récepteurs 5HT2 de la sérotonine	Sites de recapture de la dopamine	Tous les types de récepteurs aux opiacés
Récepteurs α 2-adrénrgiques	Récepteurs 5HT1 de la sérotonine	Récepteurs aux benzodiazépines
Récepteurs M1-muscariniques	Récepteurs β -adrénrgiques	

La plus haute affinité a été trouvée pour les sites de recapture de la sérotonine (0,6 μ M). Les conséquences de l'interaction de la MDMA avec ces sites seront discutées plus loin. La MDMA peut se fixer également sur les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT2 (5 μ M) où elle agit comme agoniste. Elle présente également une bonne affinité pour les récepteurs α 2-adrénrgiques et M1-muscariniques de l'acétylcholine (respectivement 3,6 et 5,8 μ M). Il est probable que la plupart des effets neurotropes sont liés à l'interaction de la MDMA avec l'une de ces cibles moléculaires. En effet, les valeurs de ces différentes affinités sont compatibles avec les concentrations de MDMA présentes dans le cerveau lorsque les effets psychotropes apparaissent.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Les affinités de la MDMA pour les sites de recapture de la noradrénaline et de la dopamine sont nettement plus faibles que celle pour les sites de recapture de la sérotonine (respectivement 25 et 40 fois plus faibles). Ceci distingue la MDMA des psychostimulants, comme l'amphétamine qui présente une nette préférence pour les sites de recapture de la dopamine et de la noradrénaline [130].

La MDMA interagit beaucoup plus avec les récepteurs 5-HT₂ qu'avec les récepteurs de type 5-HT₁. Elle mime l'action de la sérotonine sur ces récepteurs 5-HT₂, puisqu'elle stimule l'hydrolyse des phospho-inositides comme la sérotonine [131].

Il n'est pas exclu que l'action de la MDMA sur les récepteurs α ₂-adrénergiques ait des effets centraux, tout particulièrement en favorisant la libération de sérotonine dans le cerveau

Il est notable que la MDMA n'interagit ni avec les récepteurs opiacés, ni avec ceux aux benzodiazépines. Si la MDMA a des effets toxicomanogènes, anxiolytiques ou analgésiques, il est clair que ces récepteurs ne sont pas en cause.

En aigu, la MDMA agit sur les terminaisons nerveuses sérotoninergiques et provoque une libération anormalement élevée de sérotonine.

L'observation que le calcium et l'activité électrique du neurone ne sont pas nécessaires à la libération de sérotonine induite par la MDMA suggère que la libération normale par exocytose vésiculaire n'est pas impliquée. En revanche, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine, comme la fluoxétine, bloquent l'effet de la MDMA [132,133,134,135,136,137]. Ceci permet de proposer que la MDMA induit une libération en inversant les systèmes de transport qui permettent, d'ordinaire, une accumulation de sérotonine dans les terminaisons nerveuses et les vésicules synaptiques (figure).

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

Dans les conditions normales, la sérotonine émise à l'arrivée d'un potentiel d'action peut être récupérée et recyclée par les terminaisons sérotoninergiques. Pour effectuer cette tâche, les terminaisons contiennent deux systèmes de transport de sérotonine fonctionnant en série. L'un capte la sérotonine extracellulaire pour la faire entrer dans la cellule et l'autre permet le passage de la sérotonine dans les vésicules où elle est stockée en grandes quantités. On pense que la MDMA peut être transportée comme la sérotonine par ces deux systèmes, ce qui altère gravement le transfert normal de la sérotonine. En effet, la MDMA tend à remplacer et à chasser la sérotonine résidant dans la terminaison nerveuse et les vésicules synaptiques. Ainsi, au lieu d'entrer dans la terminaison, puis dans les vésicules synaptiques, la sérotonine tend à suivre le chemin inverse et sort des deux compartiments cellulaires. On dit que la MDMA provoque une libération de sérotonine en stimulant un échange sérotonine-MDMA dans la terminaison sérotoninergique [138,130]. Comme la sérotonine est chassée de ses lieux de stockage dans le cerveau, l'une des conséquences importantes d'une prise de MDMA est de diminuer les taux cérébraux de sérotonine. Les réductions peuvent atteindre plus de 80% trois heures après une injection de MDMA (20 mg/kg) et habituellement, les taux de sérotonine reviennent à la normale dans les 24 heures qui suivent l'injection [141,142]. Les diminutions en sérotonine cérébrale s'accompagnent d'une réduction de l'activité de l'enzyme responsable de la synthèse de sérotonine, à savoir la tryptophane hydroxylase [143,144]. Il est à noter que l'effet sur la tryptophane hydroxylase est plus prolongé que celui sur les taux de sérotonine puisqu'il peut être encore détecté deux semaines après une seule injection de MDMA.

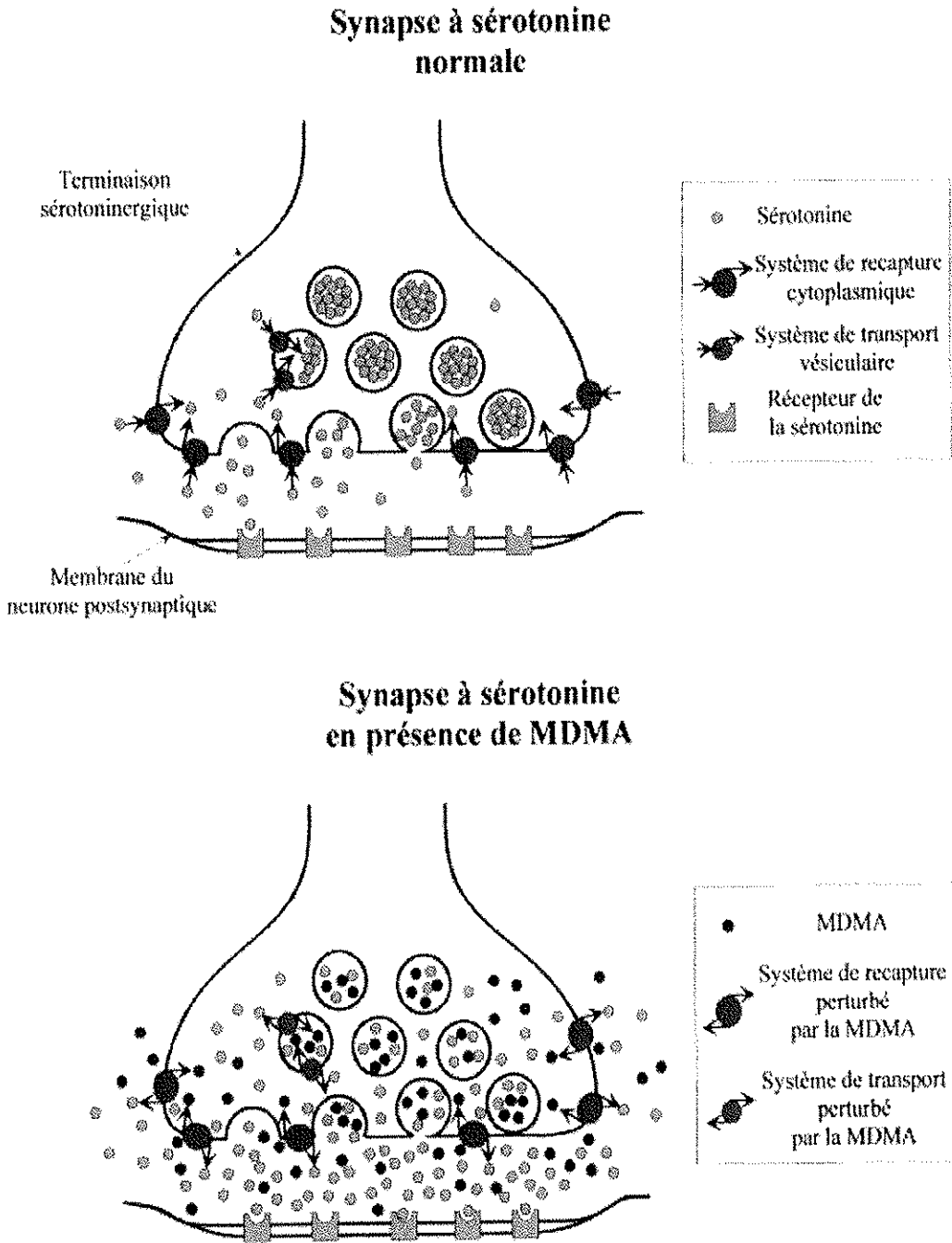


Figure: Mode d'action de la MDMA sur la synapse sérotoninergique

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

En résumé, l'action de la MDMA sur la sérotonine cérébrale passe par plusieurs phases. La première est une grande libération de sérotonine dont le maximum se situe une heure après l'injection. Puis, les stocks cérébraux de sérotonine s'épuisent et la libération diminue pour finir par être inférieure à la normale après 3 heures [144]. Vingt-quatre heures après l'injection, les principaux paramètres de la transmission sérotoninergique sont revenus à la normale, à l'exception de l'activité de la tryptophane hydroxylase qui est encore altérée.

Action aiguë de la MDMA sur les neurones dopaminergiques

L'injection de MDMA chez l'animal augmente, de manière importante, la libération de dopamine dans le cerveau [145,146,147,148,149]. Celle-ci est en effet multipliée par dix, environ, pour une dose de 10 mg/kg de MDMA [149]. Deux mécanismes sont mis en jeu. Tout d'abord, la MDMA agit sur le transport de dopamine dans les terminaisons dopaminergiques, de manière similaire à ce que nous avons vu sur le transport de sérotonine dans les neurones sérotoninergiques [150,139]. Cependant, l'efficacité de la MDMA est bien moindre puisque, comme nous l'avons déjà mentionné, l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la dopamine est 40 fois plus faible que pour les sites de recapture de la sérotonine [127].

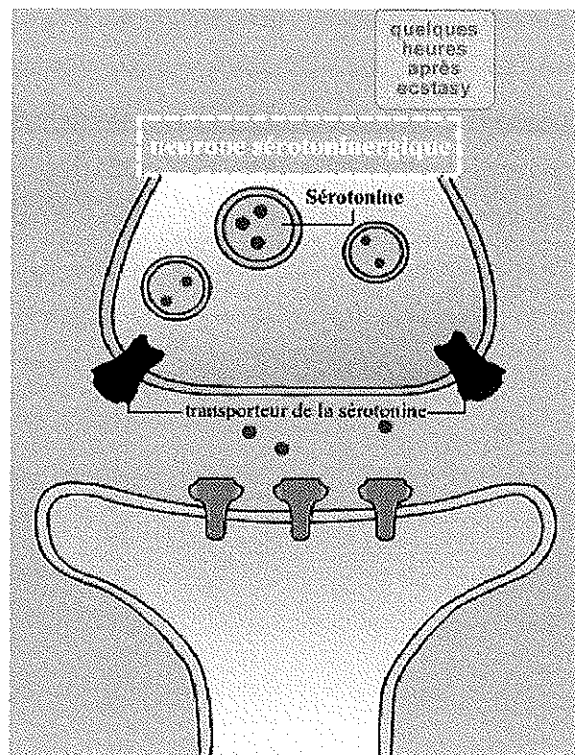
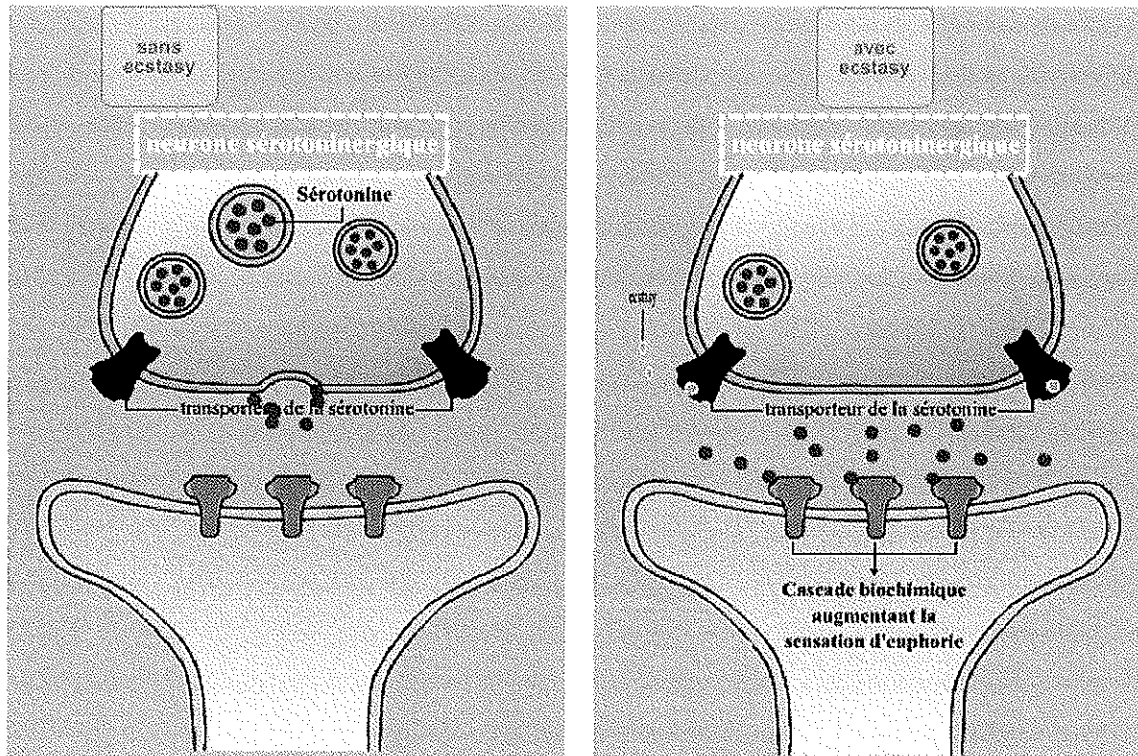
Un deuxième mécanisme agit aussi dans le sens d'une plus grande libération de dopamine. Il est lié au fait que les fibres sérotoninergiques connectent les neurones dopaminergiques dans le cerveau. Dans cette synapse, la sérotonine libérée par la MDMA va exciter le neurone dopaminergique adjacent qui se met à libérer en abondance de la dopamine [151,152,153,149]. Les analogues de la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB ont aussi la capacité de libérer la dopamine, mais avec une efficacité variable. La substance la plus efficace est la MDA et l'efficacité décroît graduellement avec la MDMA, la MDEA et le MBDB [154]. Cet effet de la MDMA sur la libération de dopamine a des conséquences comportementales importantes puisque cette libération serait la source des effets psychostimulants de la drogue.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION

De plus, il a été constaté que toutes les substances entraînant une addiction possèdent la capacité d'induire une libération de dopamine. Le fait que la MDMA présente aussi cette propriété constitue donc un argument très sérieux pour penser que cette substance peut entraîner une addiction. Cependant, il faut souligner que la MDMA est dix fois moins efficace que l'amphétamine pour libérer la dopamine [150,130] et que les risques de toxicomanie qu'elle entraîne pourraient être diminués dans les mêmes proportions.

Il a été montré, chez le rat, que la libération de dopamine induit l'expression de certains gènes dans plusieurs régions cérébrales situées dans les ganglions de la base [155]. Comme la MDMA augmente la libération de dopamine dans le cerveau, celle-ci active l'expression de plusieurs gènes. Ainsi, la MDMA active l'expression de gènes immédiats précoces comme Fos ou des antigènes analogues à Fos dans le noyau caudé-putamen, le noyau accumbens et le tubercule olfactif [156,155]. Cet effet passerait par la stimulation des récepteurs D1 de la dopamine puisqu'il est bloqué par le *SCH23390*, un antagoniste de ce récepteur. Un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, le *MK801* (ou *dizocilpine*), inhibe aussi l'induction de Fos produite par l'injection de MDMA. Les expressions de peptides, comme la neurotensine et la dynorphine A, sont aussi stimulées par la MDMA dans les noyaux caudé-putamen et accumbens ainsi que dans la substance noire [157,158]. Ces effets résulteraient aussi de la libération accrue de dopamine, entraînée par l'injection de MDMA.

Deuxième partie : BIOLOGIE DE L'ADDICTION



Troisième partie :

LES MEDICAMENTS

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Notre propos restera limité aux seuls médicaments à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

I. Médicaments actuels

A. Traitement médicamenteux du tabagisme en pratique

1. Substitution nicotinique

Son objectif initial est d'atténuer chez les patients nicotino-dépendants les symptômes du sevrage tabagique, rendant par là même l'arrêt plus confortable, et donc de faciliter le maintien de l'abstinence à long terme. Par ailleurs, les substituts nicotiques, susceptibles de produire les effets généralement associés aux cigarettes (maintien de l'humeur, contrôle de l'éveil, gestion de la sensation de faim...) contribuent à réduire la perception de effets renforçants généralement attribués au tabac.

a. Les formes galéniques

Les formes galéniques disponibles en France sont les systèmes transdermiques et les substituts oraux : gommes à mâcher, comprimés sub-linguaux ou pastilles à sucer, inhalateurs. Elles sont disponibles en pharmacie sans ordonnance. Le spray nasal étant mal toléré localement et susceptible d'engendrer plus aisément une dépendance en raison de sa rapidité d'action n'est pas commercialisé en France.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

i. Les systèmes transdermiques

Le timbre permet une administration automatique et passive de nicotine que le fumeur ne peut contrôler. D'utilisation plus facile, l'observance paraît meilleure que pour les autres formes galéniques. Il existe des timbres délivrant sur 24 heures : 21, 14 ou 7 mg de nicotine ou sur 16 heures : 15, 10, ou 5 mg de nicotine. La nicotémie atteint un taux stable en 4 à 11 heures après la pause du timbre. Aussi, les patches de 24 heures, passé le premier jour d'utilisation, atténuent-ils davantage la sensation de manque matinale. Ces derniers sont toutefois susceptibles d'entraîner un hyperonirisme mais également des troubles du sommeil (insomnie, réveils nocturnes...) qu'il est parfois difficile de différencier des manifestations de sous dosages. Les effets secondaires rencontrés le plus souvent sont des manifestations cutanées (érythèmes ou prurits). Changer quotidiennement le site d'application limite leurs survenues

ii. Les substituts oraux

Ils permettent aux fumeurs d'adapter la dose selon leurs besoins. Ils les aident aussi à répondre, mieux que les timbres, au craving notamment à ceux engendrés par des stimuli situationnels, sources fréquentes de reprise, et à mieux gérer les situations à risque connues des fumeurs. Toutefois, ces derniers commettent souvent l'erreur de restreindre leur consommation à ces seuls contextes, alors que l'usage régulier au cours de la journée, tout au moins lors de la phase initiale de traitement limite la survenue de craving et de symptômes de manque. Il est donc important d'éduquer le fumeur afin de limiter les risques de sous dosage.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

- Gommes à mâcher :

C'est le premier substitut nicotinique commercialisé en France. Il existe deux dosages, 2 et 4 mg, délivrant respectivement 1mg et moins de 3mg de nicotine. Différentes saveurs sont proposés afin d'accroître la compliance : nature, menthol, fruits...De même, des gommes dragéifiées ont été récemment mis sur le marché. Les gommes à 4mg sont recommandées chez les fumeurs très fortement dépendants. L'absorption s'effectue au niveau de la muqueuse buccale et dépend du respect des consignes de mastication. Les effets secondaires buccaux ou gastriques résultent souvent d'une mauvaise utilisation : la mastication doit être lente et la salive ne doit pas être déglutie rapidement. Une alternance de mastication et de pause pendant 30 minutes est préconisée. Il convient d'éviter sodas, café, thé dans les 15 minutes précédant et suivant la prise de gommes car ces boissons interfèrent avec l'absorption buccale de nicotine. Le taux maximal de nicotine émis, moindre que celui obtenu avec une cigarette, s'observe 30 à 45 minutes après le début de la mastication. Le risque de la dépendance aux gommes est faible.

- Comprimés sub-linguaux et pastilles à sucer :

La pharmacologie est proche de celle des gommes, mais bien que les dosages soient proches (1,5, 2 et 4 mg), la quantité de nicotine libérée est supérieure (de 25 à 27%). Les pastilles à sucer sont disponibles sous différents arômes : menthe, réglisse menthe...et semblent être moins irritantes au niveau buccal. Leur dissolution est totale au bout de 30 minutes. La concentration sanguine maximale est atteinte en 45 minutes. Cette forme orale offre un intérêt particulier pour les fumeurs présentant une intolérance locale aux gommes (irritations, prothèses dentaires, troubles de l'articulé dentaire...). Il faut conseiller au fumeur, lorsqu'il a identifié des situations à risque, d'anticiper la prise des gommes et des comprimés en raison de leur délai d'action. Outre la gestion de cravings et des symptômes de sevrage, les comprimés et les pastilles à sucer constituent parfois une alternative à la compensation alimentaire lors de l'arrêt de tabac.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

▪ Inhaleur :

Constitué d'un embout buccal dans lequel le fumeur insère une cartouche de 10 mg de nicotine, l'inhaleur apporte par bouffée environ un dixième de la nicotine libérée par une bouffée de cigarette. La quantité délivrée est température-dépendante (plus faible lors de température basse). A l'administration de nicotine s'ajoute la prise en compte de l'aspect gestuel. L'absorption n'a pas lieu au niveau pulmonaire mais au niveau buccal. Il est donc recommandé de ne pas aspirer trop profondément. La posologie quotidienne est de 6 à 12 cartouches. La durée d'utilisation d'une cartouche varie de 20 à 80 minutes selon l'utilisation plus ou moins intensive. Outre les effets indésirables spécifiques de la nicotine, les effets secondaires sont essentiellement irritatifs au niveau ORL et pulmonaire.

b. Risques de dépendance

Le risque de développer une dépendance est faible. L'induction de la dépendance est liée à la rapidité de la diffusion de la nicotine vers le système nerveux central. Avec le timbre, l'absorption nicotinique est lente et continue, et la diminution progressive permet d'éviter la réapparition des signes de manque. Le risque de dépendance est ainsi quasi nul. Le recours aux substituts nicotiques oraux au-delà des 6 mois est un peu plus fréquent et s'observe davantage chez les sujets fortement dépendants, anxieux et dépressifs. Il est de l'ordre de 2 à 10% des cas. Le risque de dépendance le plus élevé s'observe pour le spray non commercialisé en France. Quoi qu'il en soit, il est vraisemblable que le risque, même si une consommation plus prolongée s'installe, est moindre que si la consommation tabagique se poursuit du fait de l'absence des autres substances (monoxyde de carbone, carcinogènes, substances irritantes...) [157].

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

c. Tolérance

La bonne tolérance aux substituts nicotiques a permis la levée de contre-indications initiales. Bien tolérés sur le plan cardiovasculaire [158] même chez les patients de maladies coronariennes, d'hypertension artérielle ou d'artérite, ils n'aggravent pas les coronaropathies ni les troubles du rythme. Ils peuvent être prescrits dès la sortie de l'unité de soins intensifs au décours d'un infarctus du myocarde. Mais il importe de prendre en compte la perte ou la baisse de tolérance nicotinique si le patient a cessé de fumer pendant son séjour hospitalier ou s'il ne fume que quelques cigarettes au décours immédiat de celui-ci. En cas d'accident vasculaire cérébral, leur recours est aussi possible. De même chez la femme enceinte et la femme qui allaite, si une prise en charge psychologique est initialement préférable, la substitution nicotinique est dorénavant autorisée. Les formes orales seront privilégiées ; si le timbre est retenu, celui sur 16 heures est préféré chez la femme enceinte en raison du risque d'accumulation de nicotine au niveau placentaire. Chez la femme qui allaite ces substituts sont à prendre après la tétée et le timbre est déconseillé en raison de la concentration de la nicotine dans le lait maternel. Le traitement nicotinique, thérapeutique la mieux évaluée, présente un rapport bénéfice / risque élevé et doit être privilégié dans le cadre du sevrage tabagique.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

d. Comment améliorer les résultats des substituts nicotiques ?

- proposer un accompagnement psychologique :

Si les substituts nicotiques ont prouvé leur efficacité en l'absence de traitement comportemental [159, 160], les résultats sont toutefois améliorés par l'accompagnement [161].

- La forme galénique :

Toutes les formes galéniques ont sensiblement la même efficacité [161] et l'orientation se fait davantage selon les souhaits du patient, les éventuelles intolérances ou effets secondaires et les habitudes du praticien. La question du recours au timbre sur 16 ou 24 heures demeure posée [162]. Les syndromes de sevrage se manifestent dès que la nicotémie passe en dessous d'un seuil. Ils surviennent d'autant plus précocement après la dernière cigarette que la dépendance est élevée. Il semble préférable de privilégier, en particulier au cours des premiers jours, le timbre sur 24 heures chez les fumeurs très dépendants. Pour les moins dépendants, le recours au timbre sur 16 heures permet d'éviter les éventuels troubles du sommeil. Toutefois pour l'AFSSAPS, l'efficacité en pratique courante des timbres sur 24 et 16 heures paraît similaire.

- Augmenter la posologie :

Le choix de la dose est un facteur important pour le succès du sevrage. L'adaptation posologique est possible par le dosage de la cotininurie, mais coûteux et non remboursé, ce dernier n'est pas effectué en pratique courante. La posologie est donc ajustée en fonction du nombre de cigarettes fumées, du score au test de Fagenstörn, des symptômes cliniques de sous-dosage (troubles de l'humeur, insomnie, irritabilité, anxiété, majoration de l'appétit...) ou de surdosage (insomnie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, pâleur, palpitations, bouche pâteuse...).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Il est donc important d'informer le patient de ces signes afin de lui permettre d'adapter au mieux la posologie. Le sous-dosage, quelle que soit la forme galénique, est fréquent, conduisant ainsi à l'idée d'augmenter les doses. Toutefois, si la tolérance demeure satisfaisante, l'augmentation des doses ne paraît pas améliorer, ou modestement, le taux de réussite. En revanche, les fumeurs les plus dépendants ont davantage de succès avec les gommes de 4mg [161].

- Associer deux formes galéniques :

L'association d'un timbre et d'une forme orale de substitut nicotinique devrait permettre tout à la fois au besoin d'auto-titration et d'atténuer le craving. L'augmentation des doses de timbre, l'association de deux formes galéniques sont proposées pour optimiser les apports de nicotine. Susceptibles de majorer l'efficacité, ces adaptations thérapeutiques, qui s'adressent aux fumeurs fortement dépendants ou insuffisamment substitués avec les doses recommandées ou par une seule forme galénique doivent s'effectuer sous contrôle médical. Les résultats paraissent plus favorables pour une durée de prescription d'au moins 6 à 8 semaines.

- augmenter la durée du traitement :

Les études optimales proposées par les recommandations reposent sur des études visant à préciser l'efficacité et la tolérance, et ne prennent pas en compte l'hétérogénéité des fumeurs (diminution progressive ou au contraire augmentation de la sensation de manque avec le temps). L'intérêt en terme d'efficacité d'un traitement prolongé paraît dans les études actuelles modeste ou inexistant [161]. Toutefois, le traitement prolongé par substitut nicotinique limite la prise de poids, facteur fréquent de rechute [163]. En outre, il existe peu d'effets secondaires et le risque de dépendance est faible. Il n'y a pas assez d'arguments actuellement pour prôner une durée plus longue de traitement, mais certains profils sélectionnés de fumeurs pourraient malgré tout y trouver un bénéfice.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

- Accroître la rapidité de libération :

Aucunes des formes galéniques actuelles n'égale la rapidité de diffusion de la nicotine de la cigarette. Le profil pharmacocinétique des cigarettes et des substituts nicotiques diffère notablement. Lors de l'inhalation de fumée, la nicotine délivrée par une cigarette est absorbée très rapidement au niveau pulmonaire en raison de l'importante surface alvéolaire et parvient au niveau cérébral en moins de 10 secondes. Fumer entraîne alors un pic rapide de la concentration plasmatique de la nicotine qui se traduit par un véritable effet de shoot. En revanche, les effets des substituts oraux ne s'observent qu'au bout de 15 à 30 minutes. De nouvelles formes galéniques notamment à diffusion biphasique (libération initiale rapide puis prolongée de 4 heures) sont en cours d'études.

- Associer à d'autres traitements médicamenteux :

Quelques études limitées sont en faveur d'une légère augmentation des succès lors de l'association substituts nicotiques-bupropion (ZYBAN* que nous étudierons ultérieurement) que lors de substituts nicotiques seuls [164]. Toutefois le peu d'études ne permet pas d'affirmer l'intérêt d'une telle association qui n'est pas, aux vues des données actuelles, recommandée par l'AFSSAPS.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

e. Extension des indications

L'AMM qui se limitait initialement au sevrage tabagique, a vu ses indications s'étendre dans un premier temps à l'arrêt temporaire.

Ainsi, les substituts nicotiques peuvent être proposés pour aider à rendre moins difficile un arrêt momentané imposé par un vol aérien, par l'obligation de ne pas fumer dans les lieux publics ou lors de séjours hospitaliers. Dans cette indication, ce sont surtout les formes orales qui seront utilisées, voire le timbre en cas d'hospitalisation prolongée. Un sevrage, non désiré mais vécu sans manifestation de manque, peut constituer une expérience favorisant la maturation d'une décision ultérieure d'arrêt volontaire et prolongé.

Plus récemment les substituts nicotiques sont également indiqués dans la réduction des risques. Cette dernière indication concerne les fumeurs souhaitant simplement réduire ou ne pouvant pas cesser totalement leur consommation et présentant des complications somatiques du tabagisme. Il est apparu que certains fumeurs n'étaient pas prêts à envisager un arrêt total et brutal du tabagisme, alors même qu'il existe déjà des complications liées à la consommation du tabac. Cela s'explique par un manque de motivation, une dépendance trop importante, l'existence de troubles anxieux ou dépressifs... Dans ce cas, les tentatives d'arrêt se soldent pratiquement toujours par un échec. En revanche, ces fumeurs sont généralement désireux de diminuer leur consommation. Sans aide, l'intérêt de la réduction du nombre de cigarettes peut être limité en raison d'une compensation comportementale. En effet, pour obtenir les mêmes effets psychotropes, le fumeur a tendance, en cas de réduction du nombre de cigarettes fumées, à inhaler plus profondément, à multiplier les bouffées, pour maintenir son taux de nicotémie. Pour être significative, la réduction du nombre de cigarettes doit être d'au moins 50%, et les études associent à l'élément déclaratif un contrôle biologique : cotinine mais plus souvent CO (monoxyde de carbone). Cependant, pour certains auteurs, la diminution des valeurs biologiques est parfois moindre que celle attendue. L'utilisation de substituts nicotiques peut donc permettre de compenser, tout au moins partiellement, le manque de nicotine.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Par ailleurs, la tolérance aux substituts nicotiques malgré la poursuite partielle de la consommation tabagique est bonne et le risque de dépendance est faible. La réduction doit pouvoir être maintenue à long terme et ne pas différer une décision éventuelle d'arrêt.

Il est toutefois admis que la durée du tabagisme est un facteur de risque, notamment de cancer bronchique, plus important que le nombre de cigarettes fumées. Si le manque de recul actuel ne permet pas d'apprécier l'intérêt de la réduction de consommation sur la survenue de complications à long terme et sur le taux de mortalité, on constate une influence positive sur certains facteurs de risques cardiovasculaires, sur la qualité de vie, sur l'inflammation respiratoire chez les fumeurs ayant réduit significativement leur consommation [165,166].

Pour l'AFSSAPS, la réduction des risques doit être limitée à certaines situations cliniques particulières et doit être considérée comme une étape vers un arrêt. Les substituts nicotiques utilisés sont les formes orales, les timbres n'ayant pas ici leur indication.

2. Chlorhydrate de bupropion (ZYBAN LP®) – comprimés LP à 150 mg

Le chlorhydrate de bupropion a reçu l'AMM dans l'indication du sevrage tabagique en 2001. C'est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son action est minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases. Mais le mécanisme d'action du bupropion dans l'aide à l'abstinence tabagique est imparfaitement connu. Initialement commercialisé dans d'autres pays comme antidépresseur, le bupropion a une action sur l'humeur qui est toutefois variable aux doses recommandées dans le sevrage tabagique, et il ne doit pas être utilisé préférentiellement chez les fumeurs dépressifs. Il agit sur d'autres signes liés au sevrage : difficultés de concentration, irritabilité, craving et perception des effets positifs, mais il n'atténue pas les manifestations anxieuses et la sensation de faim. La prise de poids est cependant moindre pendant le traitement, même si cet avantage ne se maintient pas à long terme [167].

Son efficacité dans le sevrage tabagique est démontrée dans plusieurs études [168], et les méta-analyses révèlent une légère mais régulière supériorité du bupropion sur les substituts nicotiques. Si quelques travaux cliniques limités suggèrent qu'un taux de succès plus élevé pourrait être obtenu avec l'association du bupropion et d'un système transdermique nicotinique, une proportion d'hypertension artérielle plus importante a été observée et une surveillance tensionnelle hebdomadaire est recommandée. Cette association n'est pas recommandée par l'AFSSAPS.

La durée de prescription est de 7 à 9 semaines (un comprimé de 150mg par jour pendant une semaine puis deux comprimés par jour espacé d'au moins 8 heures). Contrairement aux substituts nicotiques, l'arrêt du tabac n'est préconisé qu'au cours de la deuxième semaine.

L'effet indésirable le plus redouté est la survenue de crises convulsives (risque dose-dépendant), d'où la nécessité du respect strict des doses préconisées par l'AMM, du délai minimal entre les prises et des contre-indications.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les effets les plus fréquemment rencontrés sont l'insomnie (il convient alors de suggérer de décaler la prise du second comprimé tout en respectant bien sûr le délai de 8 heures entre chaque prise), la sécheresse buccale et les céphalées. L'usage détourné du *bupropion* dans un but psychostimulant et/ou récréatif doit être connu.

Le *bupropion* est déconseillé chez la femme enceinte et la femme qui allaite. Par ailleurs, il n'y a pas de données actuellement quant à son utilisation chez les personnes présentant des pathologies cardiovasculaires.

3. Varenicline (CHAMPIX®) – comprimés à 0,5 mg (blanc) et 1 mg (bleu clair) [169]

La *varénicline* a reçu l'AMM par la commission européenne en 2006. La *varénicline* se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, c'est-à-dire comme un composé ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine. Les études électrophysiologiques in vitro et neurochimiques in vivo ont montré que la *varénicline* se lie aux récepteurs nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain $\alpha 4\beta 2$ nAChR (nicotinic acetylcholine receptor) pour lequel la *varénicline* a une plus grande affinité. Par conséquent, la *varénicline* peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La *varénicline* est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (K_i (constante de dissociation) = 0,15 nM) qu'aux autres récepteurs nicotiques courants ($\alpha 3\beta 4$ K_i = 84 nM, $\alpha 7$ K_i = 620 nM, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ K_i = 3400 nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiques (K_i > 1 μ M, excepté pour les récepteurs 5-HT₃ : K_i = 350 nM).

L'efficacité de la *varénicline* dans le sevrage tabagique est le résultat de son activité agoniste partielle au niveau du récepteur nicotique $\alpha 4\beta 2$ où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Efficacité clinique :

L'efficacité de la *varénicline* dans le sevrage tabagique a été démontrée dans 3 essais cliniques impliquant des fumeurs chroniques (≥ 10 cigarettes par jour). 2619 patients ont reçu la *varénicline* à la dose d'1 mg deux fois par jour (avec une phase d'augmentation posologique durant la première semaine), 669 patients ont reçu du *bupropion* à la dose de 150 mg deux fois par jour (également avec une phase d'augmentation posologique) et 684 patients ont reçu un placebo.

- Etudes cliniques comparatives :

Deux essais cliniques identiques, en double aveugle, ont comparé de manière prospective l'efficacité de la *varénicline* (1 mg deux fois par jour), du *bupropion* à libération prolongée (150 mg deux fois par jour) et d'un placebo dans le sevrage tabagique. Dans ces études d'une durée de 52 semaines, les patients ont reçu un traitement pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase sans traitement de 40 semaines. Le critère principal d'évaluation des deux études était le taux d'arrêt continu sur 4 semaines (TAC-4S), de la Semaine 9 jusqu'à la Semaine 12, confirmé par la mesure du CO. L'analyse du critère principal d'évaluation a démontré la supériorité statistique de la *varénicline* au *bupropion* et au placebo. Après la phase sans traitement de 40 semaines, le principal critère secondaire d'évaluation pour les deux études était le taux d'abstinence continue (AC) à la Semaine 52. Le taux d'AC a été défini comme la proportion de l'ensemble des sujets traités qui n'a pas fumé (pas même une bouffée de cigarette) entre la Semaine 9 et la Semaine 52 et qui n'a pas eu une mesure du CO expiré ≥ 10 ppm. Le TAC-4S (Semaines 9 à 12) et le taux d'AC (Semaines 9 à 52) observés dans les Etudes 1 et 2 sont présentés dans le tableau suivant :

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

	Etude 1 (n = 1022)		Etude 2 (n = 1023)	
	TAC-4S	AC Sem.9- 52	TAC-4S	AC Sem.9- 52
<i>Varénicline</i>	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
<i>Bupropion</i>	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Odds ratio	3,91	3,13	3,85	2,66
<i>Varénicline</i> vs placebo	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Odds ratio	1,96	1,45	1,89	1,72
<i>Varénicline</i> vs <i>Bupropion</i>	p<0,0001	p=0,0640	p<0,0001	p=0,0062

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme

Dans les Etudes 1 et 2 pendant la phase de traitement, le besoin impérieux de fumer et le manque ont été significativement réduits chez les patients randomisés sous la *varénicline* par rapport au placebo. La *varénicline* a également réduit de manière significative les effets de renforcement du tabagisme qui peuvent perpétuer le comportement tabagique chez les patients qui fument au cours du traitement par rapport au placebo. Les effets de la *varénicline* sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme n'ont pas été mesurés durant la phase de suivi sans traitement à long terme.

La troisième étude a évalué le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par la *varénicline* sur le maintien de l'abstinence. Les patients de cette étude (n = 1927) ont reçu la *varénicline* à la dose d'1 mg deux fois par jour en ouvert pendant 12 semaines. Les patients qui avaient arrêté de fumer à la Semaine 12 ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la *varénicline* (1 mg deux fois par jour) soit un placebo pendant 12 semaines supplémentaires pour une durée totale de l'étude de 52 semaines. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le taux d'abstinence continue confirmé par la mesure du CO de la Semaine 13 à la Semaine 24 dans la phase de traitement en double aveugle.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Le principal critère secondaire d'évaluation était le taux d'abstinence continue (AC) de la Semaine 13 à la Semaine 52. Cette étude a démontré le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par la *varénicline* à la dose d'1 mg deux fois par jour pour le maintien du sevrage tabagique par rapport au placebo. L'odd ratio de maintien de l'abstinence à la Semaine 24, après un traitement supplémentaire de 12 semaines par la *varénicline*, était équivalent à 2,47 fois l'odd ratio enregistré pour le placebo ($p < 0,0001$). La supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le taux d'AC s'est maintenue jusqu'à la Semaine 52 (odd ratio = 1,35, $p = 0,0126$).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604	Différence (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)
AC Sem. 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4%-26,2%)	2,47 (1,95 - 3,15)
AC Sem 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4%-12,5%)	1,35 (1,07 – 1,70)

Les traitements du sevrage tabagique ont plus de probabilités de succès chez les patients motivés pour arrêter de fumer et qui bénéficient de conseils additionnels et d'un suivi.

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de la *varénicline* doit débiter 1 à 2 semaines avant cette date. La dose initiale est d'un comprimé à 0,5 mg par jour pendant 3 jours, puis d'un comprimé à 0,5 mg deux fois par jour pendant les quatre jours suivants comme l'indique le tableau suivant.

Jours 1 – 3 :	0,5 mg une fois par jour
Jours 4 – 7 :	0,5 mg deux fois par jour
Jours 8 – fin du traitement :	1 mg deux fois par jour

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Ensuite, la posologie est d'un comprimé à 1 mg deux fois par jour jusqu'à la fin du traitement (12 semaines). Un conditionnement spécial d'initiation du traitement contient les quantités correctes des deux dosages. La dose peut être réduite à 0,5 mg deux fois par jour chez les patients qui ne tolèrent pas la dose biquotidienne de 1 mg. Pour les patients présentant de graves problèmes rénaux, la dose de *varénicline* doit être d'1 mg une fois par jour. Pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 semaines, le médecin peut envisager une cure de traitement de 12 semaines supplémentaires. Il peut également décider de l'arrêt progressif du médicament. Cependant, pour les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer au cours du traitement initial ou qui rechutent après le traitement, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période d'augmentation posologique initiale, l'évènement indésirable le plus fréquemment rapporté a été la nausée (28,6%). Dans la majorité des cas, la nausée apparaissait au début de la phase de traitement, était légère à modérée en intensité et a rarement entraîné l'arrêt du traitement. D'autres effets indésirables tels que l'insomnie, les rêves anormaux et les céphalées sont fréquemment retrouvés (observés chez plus d'1 patient sur 10).

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la *varénicline* chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La *varénicline* ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Le passage de la *varénicline* dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal font penser que la *varénicline* est excrétée dans le lait maternel. Il faudra décider soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par la *varénicline*, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par la *varénicline* pour la mère.

B. Traitement médicamenteux du sevrage alcoolique et aide au maintien de l'abstinence

L'objectif principal du traitement des patients ayant un problème avec l'alcool est d'améliorer leur qualité de vie globale, c'est-à-dire leur santé physique, leur santé psychique ainsi que leur vie sociale au sens plus large de ce terme. Cela impose nécessairement une modification de leur comportement d'alcoolisation, qu'il s'agisse du retour à une consommation contrôlée pour un consommateur à risque ou à problèmes, non ou peu dépendant, ou d'une abstinence pour les patients manifestement dépendants.

Outre l'information du patient sur sa maladie, ses conséquences, les possibilités de traitement, il convient de négocier un programme thérapeutique s'intégrant dans un contrat clair et prenant en compte l'ensemble des problèmes, programme dont le premier temps est le sevrage qu'il soit effectué en ambulatoire ou en institution, ses règles sont généralement les mêmes. Son objectif est de diminuer l'hyperexcitabilité cérébrale pour prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

1. Le sevrage [170]

Le sevrage thérapeutique ne prend tout son sens que lorsqu'il s'intègre dans une stratégie globale de soins du sujet alcoolo-dépendant. Il constitue une étape incontournable et essentielle. Il assure la prévention et le traitement des symptômes de dépendance physique et des complications induites par la suppression brutale de l'alcool. Il a aussi pour fonction d'engager le patient dans un processus de soins continu, dans l'espoir d'obtenir le maintien de l'abstinence, à défaut une amélioration clinique à long terme. Moment de rupture, il favorise et renforce la prise de conscience de la dépendance à l'égard de l'alcool, prélude à la reconquête de l'autonomie et à la mise en œuvre d'un nouveau projet existentiel.

Le sevrage nécessite une prise en charge médicalisée avec l'appui concerté de différents intervenants selon les situations : médecins généralistes, alcoologues, autres spécialistes, équipes hospitalières, infirmières libérales travailleurs sociaux, mouvements d'entraide... Il peut se réaliser en ambulatoire, mais nécessite alors un soutien de la part des proches et de la famille, ou dans une structure d'hospitalisation (sevrage institutionnel) bénéficiant d'un personnel sensibilisé et formé à la prise en charge des personnes en difficulté avec l'alcool.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

a. Le sevrage institutionnel

Le sevrage institutionnel, qui constitue 10 à 30 % des cas, est entrepris seulement lorsqu'il existe une contre-indication au sevrage ambulatoire :

- alcoolique : dépendance physique sévère, antécédents de delirium tremens ou de crise convulsive généralisée, échec d'un essai de sevrage ambulatoire
- somatique : affection somatique sévère
- psychiatrique : affection psychiatrique sévère (syndrome dépressif ou autre pathologie psychiatrique)
- socio-environnementale : entourage peu favorable, demande pressante du patient et de l'entourage familial ou professionnel, processus avancé de désocialisation.

Le sevrage institutionnel permet une surveillance continue. Il soustrait le malade de son environnement. Il garantit la réalité du sevrage et l'observance des prescriptions. Il est nécessaire en cas de pathologie intriquée ou de dépendance physique sévère. Il est surtout indispensable si le patient ne peut pas être encadré par un proche. En effet, le risque majeur est la crise d'épilepsie. Il est donc nécessaire de surveiller la survenue de ces crises.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

b. Le sevrage ambulatoire

Le sevrage ambulatoire est le plus fréquent. Il permet de maintenir des relations familiales et sociales et souvent, de poursuivre une activité professionnelle. Il est souvent mieux accepté que l'hospitalisation et est compatible avec une dépendance physique modérée. Il repose sur :

- une mise en confiance des patients et une information sur la maladie, ses conséquences, les possibilités de traitement
- une motivation réelle du patient
- une hydratation suffisante (minimum 2 litres d'eau par jour pendant 3 à 4 jours) sans hyperhydratation qui peut être nocive ; la voie orale est suffisante chez le malade conscient (perfusion chez le malade inconscient)
- une chimiothérapie anxiolytique est habituellement prescrite ; les produits de référence sont les benzodiazépines. Ce traitement réduit la fréquence des accidents de sevrage : delirium tremens et/ou convulsions. La précocité du traitement est un élément essentiel de l'efficacité préventive.

Troisième partie : LES MÉDICAMENTS

c. Les médicaments du sevrage

i. Benzodiazépines

Leur intérêt réside essentiellement dans leur rôle de protection vis-à-vis de l'épilepsie et les benzodiazépines à demi-vie longue comme le *diazépam* (VALIUM®) préviennent mieux ces crises comitiales. Elles permettent une bonne couverture même en cas d'oubli d'une prise. Leur sevrage est progressif, y compris, en cas d'arrêt brutal, du fait de leur demi-vie. En revanche, elles présentent un risque accru d'accumulation, notamment en cas d'utilisation de fortes doses ou d'insuffisance hépatocellulaire.

Les benzodiazépines à demi-vie brève comme l'*oxazépam* (SERESTA®) ont un délai d'action rapide et un faible risque d'accumulation. Elles ont un intérêt particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire du fait d'un métabolisme non modifié. En revanche, elles présenteraient un potentiel d'abus plus élevé. La couverture est moins bonne si l'observance est mauvaise. En cas d'arrêt brutal après un traitement à fortes doses trop prolongé, le risque de crises convulsives est augmenté.

Conduite pratique d'un sevrage avec une benzodiazépine :

La voie orale doit être préférentiellement utilisée, compte tenu de la biodisponibilité de ces médicaments. La voie parentérale est réservée aux formes sévères mais nécessite des conditions de surveillance précises en hospitalisation. Plusieurs schémas de prescriptions ont été proposés.

Des doses fixes sont réparties sur 24 heures, par exemple, en moyenne, 20 à 40 mg de *diazépam* en 2 ou 4 prises, posologie à adapter en fonction de l'importance de la dépendance physique et de l'efficacité clinique.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Cette posologie sera maintenue pendant 2 à 3 jours, puis réduite d'environ 10 mg toutes les 48 heures pour aboutir à un arrêt complet du produit en une semaine à 10 jours. Cette stratégie est recommandée en ambulatoire.

Le schéma consistant à prescrire 6 comprimés de *diazépam* à 10 mg le premier jour puis à diminuer d'un comprimé par jour jusqu'à l'arrêt peut conduire à un surdosage les premiers jours et à une somnolence excessive.

Les autres stratégies sont utilisables à l'hôpital : la prescription personnalisée guidée par une échelle d'évaluation de la sévérité des symptômes permet d'optimiser la posologie des benzodiazépines en fonction de la clinique. Une dose de charge orale de benzodiazépines à demi-vie longue peut être utile en cas de syndrome de sevrage sévère. Il faut alors diminuer rapidement la prescription pour éviter son accumulation.

D'autres benzodiazépines que le *diazépam* peuvent être utilisées. Un tableau de correspondance indicatif des doses a été proposé : il est estimé que 10 mg de *diazépam* équivalent à 30 mg d'*oxazépam*, 2 mg de *lorazépam* (TEMESTA®), 1 mg d'*alprazolam* (XANAX®) et 15 mg de *chlorazépate* (TRANXENE®).

Il n'y a pas de raison, sauf cas particulier, de poursuivre la prescription de benzodiazépine au-delà de 7 à 10 jours, le risque de survenue d'un syndrome de sevrage à l'alcool étant nul au-delà de cette durée. La poursuite de la prescription peut être néanmoins justifiée, soit en cas de dépendance associée aux benzodiazépines nécessitant en sevrage ultérieur de ces médicaments, soit en cas de trouble anxieux persistant et justifiant un tel traitement. Les traitements chroniques exposent au risque de dépendance aux benzodiazépines.

Lorsqu'il est nécessaire de recourir à la voie injectable, deux molécules seulement sont disponibles, le *diazépam* et le *chlorazépate dipotassique*.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les benzodiazépines sont des produits actifs et bien tolérés dont les effets indésirables, qui sont fonction de la dose et de la sensibilité individuelle des patients, sont bien connus : troubles mnésiques, somnolence, asthénie, sensations ébrieuses, ataxie, confusion, voire dépression respiratoire et, à long terme, dépendance. Cependant, elles sont contre-indiquées dans certains cas : insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil, myasthénie, insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie, sauf *oxazépam*).

ii. Autres psychotropes

Le *méprobamate* (EQUANIL®) reste employé en France. Son évaluation scientifique est cependant moins solide que celle des benzodiazépines. De plus, son action anticomitiale est moins bonne, et le risque létal en cas d'intoxication volontaire est plus important qu'avec les benzodiazépines. Il est surtout indiqué en seconde intention lorsque le bénéfice risque des benzodiazépines est défavorable il reste contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire sévère et d'insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie).

Les neuroleptiques comme le *tiapride* (TIAPRIDAL®) ont une efficacité moindre que les benzodiazépines. Leur tolérance est également moins bonne et ils sont potentiellement epileptogènes. Par ailleurs, le *tiapride* expose potentiellement à des effets indésirables neurologiques et endocriniens et il entraîne un allongement de l'espace QT. Il sera, par conséquent, à éviter avec les médicaments torsadogènes (antiarythmiques de classe Ia et III, *bepiridil*, *cisapride*, *erythromycine IV*, *mizolastine*, *moxifloxacin*, *spiramycine IV*, certains neuroleptiques, *méthadone*...) à cause du risque de torsade de pointe. Mais il le sera également avec la *lévodopa* et les dopaminergiques antiparkinsoniens (*amantadine*, *apomorphine*, *bromocriptine*, *entacapone*, *lisuride*, *pergolide*, *piribédil*, *pramipexole*, *ropinirole*, *sélégiline*) alors qu'il sera à proscrire avec les dopaminergiques non antiparkinsoniens (*cabergoline* et *quinagolide*) et *sultopride* du fait d'un agonisme réciproque avec le neuroleptique. Leur prescription n'a donc guère de place dans la prévention du syndrome de sevrage et n'est à envisager qu'en cas d'agitation importante, insuffisamment calée par les benzodiazépines, ou d'hallucinations au cours d'un accident de sevrage.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Le *tiapride* sera, en outre, contre-indiqué avec les tumeurs prolactinodépendante connue ou suspectée (adénome hypophysaire à prolactine, cancer du sein prolactinodépendant) et aussi avec les phéochromocytomes connu ou suspecté.

D'autres molécules ont été testées, essentiellement comme alternatives aux benzodiazépines, notamment lorsqu'il existe un risque important de transfert de dépendance. Parmi les antiépileptiques, la *carbamazépine* (TEGRETOL® hors AMM) a une efficacité identique aux benzodiazépines. Ses avantages résident dans son effet anticonvulsivant et anti-embrassement des aires limbiques, mécanisme incriminé dans le déclenchement des crises convulsives du sevrage (kindling des auteurs anglosaxons), dans l'absence de dépendance et dans son effet stabilisant de l'humeur. Cependant, ses effets indésirables sont parfois graves, hématologiques, hépatiques, cardiovasculaires, dermatologiques. Il faut aussi signaler d'assez nombreuses interactions médicamenteuses qui en limitent l'indication.

Le *valproate de sodium* (DEPAKINE®, MICROPAKINE®) semble également efficace, mais peu d'études contrôlées sont actuellement disponibles. Il en va de même des antiépileptiques les plus récents (*vigabatrin* SABRIL®, *topiramate* EPITOMAX®, *gabapentine* NEURONTIN®)

Les bêtabloquants, comme le *propranolol* (AVLOCARDYL®) ou l'*aténolol* (TENORMINE®), se sont avérés plus efficaces que le placebo. Ils diminuent les manifestations somatiques du sevrage (hypertension artérielle, tachycardie, tremblements...) liées à l'hyperactivité sympathique. En revanche, ils n'ont que peu ou pas d'effets sur l'anxiété du sevrage, l'agitation, les hallucinations, les convulsions. Leurs effets indésirables et leurs contre-indications sont bien connus : bradycardie importante, troubles de la conduction... Il faut y ajouter la possibilité d'induire des troubles psychiques (hallucinations, delirium). Ils sont donc réservés aux patients présentant une dépendance physique légère ou modérée. Il est à noter que le *propranolol* est aussi indiqué dans la prévention des hémorragies digestives par rupture des varices oesophagiennes chez les patients atteints de cirrhose.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les agonistes α_2 -adrénergiques (*clonidine* CATAPRESSAN®) ne sont plus utilisés compte tenu de leur profil de tolérance. La *clonidine* est utilisé hors AMM en cas de dépendance conjointe héroïne/alcool.

Parmi les autres substances utilisées, citons le sulfate de magnésium : le malade alcoolique chronique présente souvent une carence infraclinique en magnésium. Cependant, une seule étude contrôlée, ancienne, est disponible en ce qui concerne l'utilisation du sulfate de magnésium dans le traitement du syndrome de sevrage. L'association magnésium et *chlordiazépoxyde* (LIBRAX®) ne s'est pas révélée supérieure à une association placebo et *chlordiazépoxyde* dans deux groupes parallèles de 50 patients. Les auteurs concluent que ce produit est inutile dans cette indication en l'absence d'hypomagnésie avec troubles du rythme cardiaque associés [171]. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, ce produit semble agir essentiellement par effet placebo, notamment du fait de la sensation de chaleur liée à son injection intraveineuse, sensation qui, incluse dans une prise en charge adaptée, permet d'effectuer avec le patient un travail de reconditionnement. Cependant, à très fortes doses et à long terme, le magnésium pourrait moduler l'activité des récepteurs du NMDA.

Actuellement, toutes ces prescriptions ne sont pas remboursées.

Certains inhibiteurs calciques ont été étudiés. Les antagonistes des acides aminés excitateurs pourraient être une voie intéressante pour l'avenir de même que l'oxyde nitrique.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

iii. Place de la vitaminothérapie

La carence en vitamine B1 et B6 est fréquente chez l'alcoololo-dépendant (30 à 50% en moyenne selon les études).

La carence en vitamine B1 peut provoquer des troubles graves, neurologiques ou cardiaques. Rappelons que l'apport IV de glucose peut en favoriser l'apparition. La conférence de consensus a recommandé un apport préventif systématique en *thiamine* au cours du sevrage (500mg/j), sans que cela ne s'appuie sur des études cliniques indiscutables, contrairement à la prescription curative en cas de complications.

La prescription préventive de vitamines B6 a un support physiopathologique (carence fréquente), mais peu documenté par des essais cliniques. Elle doit se faire à petites doses et ne doit pas être prolongée (risque de neuropathie périphérique).

En cas de prescription simultanée de vitamines B1 et B6, il est conseillé d'associer la vitamine PP. il n'y a pas d'indications pour la vitamine B12 sauf si la carence est documentée. La prescription d'acide folique, fréquente, est à discuter chez la femme enceinte pour diminuer les risques de malformations fœtales neurologiques.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

2. Maintien de l'abstinence

Le maintien de l'abstinence repose d'abord sur un soutien psychosocial suffisamment prolongé (plusieurs mois voire plusieurs années). Des traitements médicamenteux peuvent être prescrits en complément de ce soutien.

Nous n'aborderons pas ici les médicaments susceptibles de traiter des pathologies associées, notamment des troubles anxieux ou dépressifs qui peuvent jouer un rôle délétère sur le risque de rechute. Nous nous limiterons aux thérapeutiques spécifiques dont le but est d'aider à maintenir et à prolonger l'abstinence chez l'alcoololo-dépendant.

a. Effet antabuse

Le *disulfirame* (ESPERAL®) - comprimé à 500mg - provoque un effet antabuse chez les patients qui consomment ensuite de l'alcool du fait de l'inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, enzyme qui transforme l'acétaldéhyde en acide acétique au niveau hépatique, et de l'accumulation de l'acétaldéhyde qui en résulte. Il induit environ 10 minutes après une prise d'alcool (même en faible quantité) une accumulation d'acétaldéhyde provoquant une réaction physiologique désagréable : apparition d'une rougeur faciale (brutale vasodilatation), de céphalées, de sueurs abondantes, de nausées, voire des vomissements, d'une tachycardie et d'une hypotension. Ces symptômes durent entre une demi-heure et plusieurs heures. Une consommation d'alcool jusqu'à deux semaines après l'arrêt de la prise de disulfirame peut entraîner ces effets. Actuellement, il reste utilisé comme médicament dissuasif dans l'aide au maintien de l'abstinence. Ces caractéristiques nécessitent donc l'explication de son mécanisme d'action au patient.

Le *disulfirame* a bénéficié de nombreuses études, pour la plupart anciennes et de qualité méthodologique insuffisante qui ont parfois mis en évidence des résultats spectaculaires. Les rares études contrôlées sont moins enthousiastes.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

A titre d'exemple, la première étude de Fuller [172], en 1979, répartit 128 patients en trois groupes : les patients du groupe 1 consomment 250 mg de *disulfirame* soit une dose efficace, ceux du groupe 2 prennent une dose de 1 mg de *disulfirame* incapable d'avoir un effet thérapeutique (dans ces 2 groupes, les patients savent qu'ils prennent du *disulfirame*), ceux du groupe 3 consomment du placebo sous forme de vitamines et savent qu'ils ne prennent pas du *disulfirame*. Les résultats montrent une différence significative entre les groupes 1 et 3. En revanche, il n'y a pas de différence entre les groupes 1 et 2. En 1986, Fuller reprend la même méthodologie en étudiant une population plus importante (605 hommes) [173]. Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes en terme d'abstinence totale ou de délai par rapport à la première réalcoolisation. La seule différence porte sur le nombre de jours d'alcoolisation pendant les 12 mois de suivi significativement plus faible dans le groupe sous *disulfirame* à dose efficace que dans les 2 autres groupes.

Il existe une relation entre la compliance au traitement et l'abstinence dans tous les groupes car les patients ont tendance à arrêter le traitement lorsque l'envie de boire devient très importante. C'est la raison pour laquelle certains auteurs insistent sur la nécessité d'une administration contrôlée du *disulfirame* (par le médecin, par l'épouse...). Il semble que, jusqu'à présent, aucune méthode indiscutable n'est réellement montrée une supériorité pharmacologique du *disulfirame* par rapport au placebo et que son effet soit essentiellement psychologique. Son efficacité repose d'ailleurs sur le paradoxe que l'on demande au patient de ne pas en expérimenter les effets pharmacologiques.

Rappelons enfin les effets indésirables du *disulfirame* : effets neurologiques qu'ils soient centraux ou périphériques (perte de mémoire, confusions...), effets digestifs, hépatiques, hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque, angor, voire mort subite, dépression... Il faut noter que le *disulfirame* peut induire une somnolence en début de traitement, des troubles gastro-intestinaux, un arrière goût métallique dans la bouche et une mauvaise haleine. Cependant, une étude souligne qu'à la dose de 250 mg par jour, le *disulfirame* ne semble pas augmenter significativement le risque de complications psychiatriques des malades alcooliques, ni la fréquence des interactions avec les médicaments à visée psychiatriques.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

En outre, le *disulfirame* est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale, d'insuffisance respiratoire sévère, de diabète, d'atteintes neuropsychiques, d'atteinte cardiovasculaire, de prises de boissons alcoolisées ou de médicaments alcoolisés depuis moins de 24 heures. Il existe certaines interactions médicamenteuses : l'association avec l'*isoniazide* peut entraîner des troubles du comportement et de la coordination, avec les nitro-5-imidazolés des bouffées délirantes et un état confusionnel, avec la *phénytoïne* une augmentation importante des taux plasmatiques de celle ci avec signes toxiques. Pour les patients sous AVK (anti-vitamine K), le contrôle de l'INR (International Normalized Ratio) doit être renforcé.

Concernant les implants de disulfirame, très peu d'études contrôlées sont disponibles. Les rares études mettant en évidence une augmentation du nombre de jours d'abstinence sont en faveur d'une absence d'effets pharmacologiques et évoquent davantage un effet psychologique (effet implant) [174,175]. D'autres ne révèlent aucune efficacité [176].

La pose d'implant n'est pas dénuée de risque, notamment infectieux. Ils n'ont pas obtenu d'AMM en France. Une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peut néanmoins être faite auprès de l'AFSSAPS. En résumé, il y a peu d'arguments pharmacologiques en faveur de l'utilisation du *disulfirame*. Cependant, en pratique clinique, il peut convenir à certains patients qui pensent en tirer un bénéfice. Une utilisation avec supervision semble plus efficace. Sa prescription justifie un suivi régulier et une surveillance hépatique et neurologique. Il n'y a, en revanche, pas de place pour les implants.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

b. Médicaments diminuant l'appétence à l'alcool

Deux molécules sont actuellement commercialisées en France dans cette indication, l'*acamprosate* et la *naltrexone*. Leur administration n'est pas systématique mais aide certains patients au maintien de l'abstinence.

i. *Acamprosate (AOTAL®) – comprimés à 333mg*

L'*acamprosate* est une petite molécule, produit de synthèse, de structure chimique proche du GABA et d'autres neuromédiateurs. Il n'a pas d'action anxiolytique ni antidépressive.

Son mécanisme d'action est mal connu. Il ferait intervenir le système GABAergique (le GABA a une action inhibitrice sur les neurones dopaminergique) et surtout les acides aminés excitateurs : il antagoniserait un sous-type de récepteur du glutamate (ce dernier exerce une action excitatrice sur les neurones dopaminergiques). Il tend donc à restaurer, chez le patient dépendant à l'alcool, des conditions de modulation des circuits dopaminergiques proches de celles observées chez le sujet ne consommant pas cette drogue. L'hypothèse actuelle est qu'il bloque les effets renforçants négatifs expérimentés par les patients alcoolo-dépendants lors du manque d'alcool. Par son mécanisme antiglutamatergique, il pourrait avoir une action protectrice sur les neurones.

De nombreuses études ont été réalisées dans divers pays, notamment européens. Nous nous limiterons à présenter les résultats de la méta-analyse publiée par Mann en 2004 [177]. Elle a porté sur 17 études de qualité méthodologique suffisante comparant *acamprosate* et placebo, ayant inclus 4087 patients, dont 53% avaient reçu le médicament actif.

Le critère de jugement principal retenu est l'abstinence continue à 6 mois. Le taux d'abstinence continue est significativement supérieur dans le groupe *acamprosate* par rapport au groupe placebo : *acamprosate* = 36,1%, placebo = 2,4%, risque relatif (RR) = 1,47 (indice de confiance [IC à 95% : 1,29-1,69 ; p<0,001). Cet effet est observé indépendamment de la méthode utilisée pour tenir compte des données manquantes.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

L'efficacité en fonction du temps est la suivante : à 3 mois, RR = 1,33 ; à 6 mois, RR = 1,50 ; à 1 an, RR = 1,95.

A un an, la différence globale en terme de succès entre les groupes *acamprosate* et placebo atteint 13,3% (IC à 95% : 7,8-18,7%). Le nombre de patients à traiter pour obtenir un succès supplémentaire par rapport au placebo est de 7,5.

L'acamprosate a aussi eu un effet bénéfique, modeste mais significatif, sur la compliance au traitement : 6,01% de patients en plus sont restés dans l'étude dans le groupe *acamprosate* par rapport au groupe placebo (IC à 95% : 2,90-8,82 ; p = 0,01). La revue systématique de Bouza parvient à des résultats similaires (13 études) [178].

La tolérance est bonne ; l'effet indésirable le plus fréquent est la diarrhée, il est dose-dépendant et régresse habituellement en quelques jours sans traitement correcteur, même en poursuivant le traitement. Il peut toutefois nécessiter l'arrêt de celui-ci. Un prurit et un érythème maculo-papuleux sont également à noter parmi les effets indésirables dominants. Il sera, par ailleurs, contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'efficacité de *l'acamprosate* a été évaluée selon d'autres critères, notamment :

- l'action sur le craving : si l'on considère, parmi les études publiées, celles qui ont mesuré le craving en utilisant d'ailleurs des outils très différents, il y a peu de relation entre l'évolution du craving et le résultat en terme d'abstinence ;
- l'action sur la qualité de vie : dans une étude, *l'acamprosate* améliore la qualité de vie du fait de l'augmentation du taux d'abstinence [179];
- les aspects pharmaco-économiques : une revue récente de 5 études met en évidence une diminution des coûts directs chez les patients traités par *acamprosate* par rapport au placebo [180].

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Plusieurs études se sont attachés à rechercher des facteurs pronostiques de bons résultats qui permettraient de prescrire ces médicaments aux malades les plus à mêmes d'y répondre. Quelques pistes ont été évoquées : les patients qui répondraient mieux seraient ceux qui consomment de l'alcool pour éviter le malaise du sevrage, en réaction à des difficultés, ayant peu de problèmes somatiques, une qualité de vie médiocre, ceux qui présentent une dépendance de sévérité moyenne, un profil de type I de Lesch [181]. Cependant, ces critères diffèrent selon les études, et les principales publications sur de grands groupes n'ont pas permis d'individualiser de sous-groupes de patients répondeurs [182].

Lorsqu'il est mis en place, le traitement par *acamprosate* est initié dès le début du sevrage (J1). Une reprise épisodique de l'alcoolisation ne contre-indique pas le maintien du traitement. La posologie est de 6 comprimés par jour (2 comprimés 3 fois par jour) pour les patients de 60kg ou plus, et de 4 comprimés par jour (2 comprimés le matin, 1 à midi, 1 le soir) pour les patients pesant moins de 60kg. L'administration se fera de préférence en dehors des repas si la tolérance digestive est bonne. La durée de traitement recommandée est d'un an.

S'il est bien validé sur le plan pharmacologique, l'*acamprosate* est une aide intéressante à la psychothérapie pour aider le patient à maintenir son abstinence.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

ii. Naltrexone (REVIA®) – comprimés sécables à 50mg

Son mode d'action est également mal connu. La *naltrexone* est un antagoniste opiacé qui bloque les opiorécepteurs. Il s'oppose ainsi au renforcement positif induit par les des opioïdes endogènes (endorphines) produits lors de la consommation chronique d'alcool. Par conséquent, elle diminuerait les rechutes et la consommation d'alcool en atténuant les effets récompensants de l'alcool ressentis par les patients. Indépendamment de l'action sur l'abstinence, cela pourrait expliquer un effet de la *naltrexone* sur la diminution de la consommation.

Depuis les premières publications d'O'Malley [183] et de Volpicelli [184] en 1992, de nombreuses publications ont porté sur l'intérêt de la *naltrexone* dans le traitement de l'alcoolodépendance. Nous nous limiterons à rapporter la dernière méta-analyse de la collaboration Cochrane publiée en 2005 [185].

L'analyse a porté sur 29 essais contrôlés de qualité méthodologique suffisante, publiés jusqu'en septembre 2003. Deux critères d'évaluation principaux ont été définis : le nombre de patients ayant rechuté (patients ayant repris une consommation importante) et le nombre de patients ayant reconsommé de l'alcool (au moins un verre). Les critères secondaires étant les suivants : le délai de première réalcoolisation, le pourcentage et le nombre de jours de consommation massive, le nombre de verres consommés par jour de consommation, le craving, le taux d'arrêt du traitement, la satisfaction des patients, la qualité de vie, les décès et des données économiques.

Par rapport au placebo, un traitement de courte durée (3 mois) par *naltrexone* diminue significativement le taux de rechute : RR = 0,64 (IC à 95% : 0,51-0,82). Il est tout proche de la significativité pour le taux de réalcoolisation : RR = 0,87 (IC à 95% : 0,76-1,00). Un traitement à moyen terme n'apporte pas de bénéfice significatif en terme de taux de rechute. En revanche, il a montré un bénéfice sur le délai de première réalcoolisation et le craving.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

La *naltrexone* associée à un traitement psychosocial intensif n'était pas supérieure à la *naltrexone* associée à un traitement psychosocial simple sur les critères de jugement principaux et secondaires à court terme. A moyen terme, l'association à un traitement psychosocial intensif améliorait le délai de réalcoolisation et le craving.

Les auteurs concluent qu'un traitement court par la *naltrexone* diminue le risque de rechute de 36%. Le nombre de patients à traiter pour obtenir une rechute en moins par rapport au groupe placebo est de 7. Il est à même de réduire le risque de réalcoolisation de 13% (nombre de patients à traiter étant de 12) ; La revue systématique de Bouza montre des résultats similaires (19 études) [178].

D'autres questions restent en suspens :

- pour améliorer l'observance, une forme injectable à libération prolongée a fait l'objet d'études préliminaires

- tous les patients ne répondent pas à la *naltrexone*. Comme pour l'*acamprosate*, des études ont recherché des critères cliniques de bon pronostic. Ont été évoqués des troubles de l'humeur, un profil de type II de cloninger, de types III et IV de Lesch, un craving important... Là encore, ces critères diffèrent selon les études, ne permettant pas une application clinique [181,186]

- la durée optimale du traitement des patients répondeurs n'est pas établie. Une durée de 3 mois est courte pour le traitement d'une maladie chronique comme l'alcoolodépendance. Certaines études ont montré l'intérêt d'un traitement plus long (de 6 mois à 1 an).

Plusieurs études suggèrent que l'association de la *naltrexone* et des thérapies cognitivo-comportementales est plus efficace que la *naltrexone* seule ou associée à d'autres méthodes comme l'entretien motivationnel [187,183]. Ce point n'a pas été confirmé par d'autres études et reste discuté [188].

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

La tolérance est bonne. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vertiges et la fatigue, mais des douleurs abdominales, des arthralgies, des myalgies, des céphalées, une anxiété et une insomnie peuvent également survenir. Le traitement par *naltrexone* est débuté après le sevrage et une reprise épisodique de l'alcoolisation ne contre-indique pas le maintien du traitement. La posologie est d'un comprimé de 50 mg par jour pendant 3 mois. Cependant, une posologie progressive en début de traitement (1/2 comprimé par jour) pourrait diminuer la fréquence des nausées. Le patient doit être sensibilisé au fait qu'il doit toujours signaler le traitement par Révia® aux médecins, dentistes ou pharmaciens afin d'éviter des interactions avec certains médicaments contre la douleur consistant en une diminution de l'activité des dérivés morphiniques.

iii. Association d'acamprosate et de naltrexone

Compte tenu de leurs mécanismes d'action différents, l'association d'*acamprosate* et de *naltrexone* n'est pas illogique pour essayer d'obtenir une meilleure efficacité. On ne dispose encore que de peu d'études cliniques portant sur cette association. Une revue des données disponibles a été réalisée en 2004 [189]. Quatre études cliniques ont été retrouvées. Elles sont en faveur de la supériorité du traitement combiné par rapport au placebo et à l'*acamprosate* en monothérapie. Cet effet synergique semble persister après douze semaines de suivi sous traitement. Ces études n'ont pas montré d'effets indésirables graves liés à cette association qui semble sûre et relativement efficace. Certains patients, notamment ceux qui ne répondent que partiellement à une monothérapie, pourraient en bénéficier. D'autres études sont cependant nécessaires.

C. Traitement médicamenteux de la pharmacodépendance majeure aux opiacés

1. Médicaments de substitution aux opiacés : méthadone et buprénorphine

Pour être qualifiés de traitement de substitution, les médicaments doivent répondre à un ensemble de critères qui dérivent d'une première définition datant de 1966 [7]:

- Ils doivent avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer
- Leur durée d'action doit être longue, au minimum 24 heures, pour ne pas nécessiter plusieurs prises par jour et de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque
- Ils ne doivent pas générer (ou peu) d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le produit lui-même et les autres drogues
- Ils doivent s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter (ou peu) d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier pour la voie intraveineuse
- Ils doivent être compatibles avec une qualité de vie sociale satisfaisante
- Ils doivent avoir reçu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. En France, deux médicaments ont été qualifiés de traitement de substitution, la *méthadone* et le SUBUTEX® ou *buprénorphine* haut dosage (BHD).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Critères	<i>Méthadone</i>	<i>Buprénorphine</i>
Propriétés pharmacodynamiques	+	+
Durée d'action	+	+
Euphorie et effet renforçateur	+	+
Voie orale/sublinguale et attrait pour d'autres voies	+	-
Compatibilité avec une qualité de vie sociale satisfaisante	+ / -	+ / -
AMM dans cette indication	+	+

Méthadone, sulfates de morphine, BHD et critères de définition des traitements de substitution [193] [(+) : satisfait aux critères ; (-) : ne satisfait pas aux critères]

Seule la méthadone semble correspondre à l'ensemble de ces critères, la *buprénorphine* est jugée non conforme au critère « d'administration par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse ».

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

a. Les médicaments disponibles : descriptions et cadres de délivrance

i. La Méthadone Chlorhydrate AP-HP® (Assistance publique-Hôpitaux de Paris)

C'est un agoniste morphinique, utilisé depuis plusieurs décennies comme traitement de substitution dans plusieurs pays, qui équilibre pendant 24 heures les systèmes neurobiologiques déréglés. La *méthadone* a ainsi une action inhibitrice sur l'envie d'héroïne et minimise les sentiments de plaisir, d'euphorie ou de sédation propres à l'héroïne. En France, le traitement se présente sous forme de sirop en récipient unidosé de 5, 10, 20, 40 ou 60 mg de méthadone.

En mars 1995, la *méthadone* obtient une autorisation de mise sur le marché dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». La primo-prescription se fait uniquement en Centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST) sous l'autorité d'un médecin travaillant idéalement au sein d'une équipe pluridisciplinaire composée d'infirmières, de travailleurs sociaux et de psychologues. L'indication est posée après évaluation préalable du patient et de sa toxicomanie (type, durée et gravité). La *méthadone* est particulièrement indiquée en cas de : dépendance sévère, difficultés à renoncer à l'injection, pathologie psychiatrique associée, notamment les troubles anxieux sévères, polyconsommations (alcool, benzodiazépine, cocaïne, etc), patients dépendants des opiacés pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire (100 mg de *méthadone* équivalent à 400 à 500 mg de *morphine* orale), à réserver au milieu hospitalier. Les principales contre-indications sont : patients de moins de 15 ans, insuffisance respiratoire grave. La présence d'alcool dans le soluté de méthadone est un problème chez des patients totalement abstinents d'alcool après sevrage et en cas d'association avec des médicaments à effet antabuse (par exemple, *métronidazole*). Chez le patient diabétique, il faut tenir compte de l'apport de sucre dans le sirop de *méthadone* (équivalent d'un à deux morceaux selon le flacon).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Dans un premier temps, la prescription ne pouvait pas excéder sept jours et la délivrance du produit est quotidienne, sous contrôle médical. Des analyses urinaires de dépistage de la consommation d'autres opiacés sont régulièrement effectuées pour contrôler le bon déroulement du traitement. La mise en place et la surveillance d'une posologie efficace doivent se faire dans des conditions rigoureuses en raison des risques de surdose (risque plus important qu'avec la buprénorphine). En effet, la dose létale de *méthadone* est de 1 mg/kg pour une personne non-dépendante.

Après obtention d'une posologie permettant la stabilisation du patient, le traitement peut être poursuivi par un médecin de ville. Ce dernier doit être contacté par le médecin du centre. Après son accord, le médecin du centre établit la prescription de relais et note sur l'ordonnance sécurisée le nom du médecin de ville vers lequel il oriente le patient. L'ordonnance du médecin de ville ne peut également excéder une durée de 14 jours. Il lui est aussi proposé de ne pas dépasser une dose maximale de 100 mg sauf si la prescription établie lors du relais était supérieure. La *méthadone* est délivrée par un pharmacien d'officine contacté à son tour par le médecin de ville. Le nom de ce pharmacien doit être inscrit sur l'ordonnance. En 2000, la délivrance de *méthadone* en officine a été facilitée par l'allongement de la durée de prescription maximale : 14 jours fractionnés en deux délivrances de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur. Si le patient sous *méthadone* souhaite changer de médecin de ville, il doit reprendre contact avec le médecin du centre qui a effectué la première prescription. Depuis janvier 2002 l'instauration d'un traitement par méthadone est réalisable en dehors des CSST, dans les établissements de santé à l'exception des services d'urgences.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Méthadone AP-HP forme gélule

Par ailleurs, le 20 Septembre 2007 une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à l'Assistance-Publique-Hôpitaux-de-Paris pour les spécialités Méthadone AP-HP® sous forme de gélules, dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg. Le dossier de demande d'AMM a suivi une procédure d'évaluation nationale, en tant qu'extension de gamme pour une spécialité déjà autorisée (Méthadone sirop). L'indication thérapeutique est le « Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives ».

Les conditions de prescription et de délivrance retenues sont les suivantes :

- Une prescription initiale semestrielle et son renouvellement au bout de 6 mois réservés aux médecins des centres de soins spécialisés aux Toxicomanes(CSST) et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes à l'exception des services d'urgences.
- Les mêmes conditions de délivrance que la forme sirop : durée maximale de prescription limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Les gélules sont conditionnées dans un blister dit sécurisé ("child proof") afin d'éviter un accès aisé aux enfants. A la demande de l'Afssaps, un agent présentant des propriétés gélifiantes au contact de l'eau, la carboxymethylcellulose, a été introduit dans la composition de la gélule, pour rendre insoluble le contenu de celle-ci et limiter, sinon éviter, les pratiques d'injection intraveineuse de cet opiacé.

Le dossier de demande d'AMM, au plan clinique repose principalement sur un essai de bioéquivalence comparant la forme gélule à la forme sirop. Il a été conduit chez des patients de plus de 18 ans, dépendants aux opiacés et déjà traités par *méthadone* à dose stable (60 mg/jour depuis 1 mois), bénéficiant d'un suivi médical et psychologique. Le schéma était celui d'un essai « croisé » non randomisé, avec ordre unique d'administration.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

La toxicité connue de la *méthadone* aux doses étudiées pour des sujets non dépendant aux opiacés, explique le recours à une population de patients pour cette étude de bioéquivalence, ainsi que le protocole non randomisé et avec ordre unique d'administration. Les limites méthodologiques de cet essai sont également liées au fait que la limite de détection de la méthode de dosage plasmatique de la *méthadone* ne permet une quantification valide qu'aux concentrations sanguines atteintes à l'état d'équilibre. Ainsi, seuls des patients bénéficiant déjà d'une substitution par sirop de *méthadone* ont pu ainsi être inclus : 36 patients inclus, dont 28 ont terminé l'essai.

Cet essai, d'une durée totale de 30 jours, a comporté 2 périodes d'hospitalisation de 36 heures ainsi que plusieurs visites de contrôle. Le traitement (une prise unique de 60 mg/15 ml de sirop ou 3 gélules à 20 mg) était administré à heure fixe, suivi de prélèvements sanguins à différents temps. Les critères de jugement étaient basés sur la comparaison des paramètres biologiques habituels (concentration plasmatique à l'équilibre et aire sous la courbe entre deux prises) à partir des données de dosages sanguins.

Les résultats acquis, malgré les limites méthodologiques rappelées plus haut, permettent de considérer que la forme gélule est d'une biodisponibilité proche de la forme sirop, mais ne permettent pas d'établir avec certitude l'équivalence thérapeutique entre les deux formes.

Il faut en effet souligner que lors de cet essai, quelques patients ont présenté lors du passage à la forme gélule des symptômes cliniques compatibles avec un syndrome de sevrage, et il n'est pas possible d'affirmer ni d'exclure une éventuelle demi-vie plus courte de la *méthadone* sous forme gélule. En effet, la concentration plasmatique résiduelle en méthadone n'a été dosée qu'à T0 et T24 heures ce qui apporte peu d'information compte tenu de la pharmacocinétique du produit dont la demi-vie présente une importante variabilité interindividuelle de 13 à 47 heures.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

ii. La buprénorphine haut dosage (BHD) ou Subutex®

Dérivée de la thébaïne, la *buprénorphine* a été synthétisée en 1973. Elle est disponible en France depuis 1984 comme antalgique (Temgésic®) et depuis 1996 à hautes doses comme traitement de substitution (Subutex®) sous forme de comprimés sublinguaux : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg. L'AMM précise son indication dans le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés » et dans le cadre d'une « stratégie thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ». C'est le seul MSO (Médicaments de substitution aux opiacés) qui peut être prescrit par un médecin de ville en première intention. La *buprénorphine* administrée par voie sublinguale supprime de manière prolongée le syndrome de manque et le désir obsédant de la drogue, sans reproduire les effets euphorisants et la sensation de « flash » propre à l'héroïne (effet agoniste-antagoniste de la morphine). La *buprénorphine* diminue l'auto-administration d'héroïne tout en produisant chez les sujets dépendants une simple sensation de bien-être qui doit permettre l'acceptation du traitement. Ce produit, dont la dose létale est élevée, présente un faible risque de surdosage chez l'héroïnomane sauf en cas de prise concomitante de benzodiazépines, d'hypnotiques, de dérivés morphiniques, de codéine ou d'alcool. Il faut rappeler les précautions d'emploi du fait des risques de défaillance respiratoire en cas d'injection IV et/ou d'association à des BZD. Par ailleurs, les principales contre-indications sont : patients de moins de 15 ans, insuffisance respiratoire grave, insuffisance hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë, delirium tremens

À la différence de la *méthadone*, la législation ne fixe pas formellement de conditions préalables à la prescription (telles que l'acceptation des contraintes ou l'analyse des urines). Les modalités de prescription et de délivrance diffèrent par rapport à celles de la *méthadone* : tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la *buprénorphine* haut dosage. La circulaire de mars 1995 fait des recommandations aux praticiens pour assurer une « prise en charge globale des patients dans le cadre des traitements de substitution ». En parallèle, l'AMM du Subutex® émet des précautions d'emploi afin de favoriser le bon usage du médicament et de limiter son usage détourné.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Ces recommandations et ces précautions d'emploi ont été précisées et réaffirmées par divers textes du ministère de la Santé, d'organisations professionnelles (ordre des médecins, ordre des pharmaciens, réseaux, etc.), ainsi que par le laboratoire Schering Plough, et relayées par la presse médicale. Elles peuvent être résumées ainsi:

- La mise en place d'un traitement doit s'effectuer après évaluation de l'état et de la situation du patient, donc après son examen médical, et en prenant en compte ses éventuels problèmes psychologiques et sociaux ainsi que sa demande

- Le médecin doit assurer un suivi régulier, adapter la durée de ses prescriptions et le rythme des consultations et de la délivrance (fractionnée et quotidienne si besoin) qu'il doit mentionner sur l'ordonnance, surtout en début de traitement qui demande vigilance et disponibilité

- Le médecin doit informer le patient du danger des injections et de l'association de la *buprénorphine* avec des benzodiazépines (qu'il doit donc éviter de prescrire, surtout à hautes doses, et les plus dangereuses comme le *flunitrazépam* (ROHYPNOL®) ou le *clorazépate*) et/ou de l'alcool. Il doit veiller à la prise quotidienne unique sublinguale de la *buprénorphine*

- Il lui est fortement conseillé de contacter, en accord avec le patient, un pharmacien de référence chargé de la délivrance, et d'inscrire le nom de celui-ci sur l'ordonnance

- Il est également demandé au médecin de veiller à la prise en charge globale du patient et à ce qu'il bénéficie autant que de besoin d'un soutien psychologique et d'une aide sociale, voire d'un relais auprès d'une équipe spécialisée si la prise en charge du patient s'avère trop complexe

- Les médecins généralistes (ainsi que les autres intervenants) sont invités à se former dans le domaine de la prise en charge des usagers de drogues.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

La circulaire du 3 avril 1996 renforce ces orientations en recommandant aux médecins de prendre l'avis de confrères expérimentés et/ou spécialisés ; elle conseille vivement un travail en réseau avec les centres spécialisés, les pharmaciens et les confrères de ville dans le but d'améliorer la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. Elle précise que la prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours. La posologie conseillée est de 4 à 8 mg par jour et de 16 mg maximum. Il est recommandé que la délivrance se fasse par un pharmacien de ville contacté au préalable par le médecin et dont le nom est porté sur l'ordonnance. Elle doit être fractionnée, sauf mention expresse du prescripteur, (une fraction correspondant à une durée de 7 jours) depuis septembre 2000.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

iii. SUBOXONE® : association buprénorphine et naloxone

En septembre 2006, elle reçoit une AMM européenne dans l'indication de "Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Cependant, en France, elle n'a pas encore reçu son AMM. Elle est encore au stade d'étude. La *naloxone* est un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour leur toxicomanie."

Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dépendance/toxicomanie aux opiacés. Le médecin doit prévenir le patient que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée d'administration de ce médicament. Les comprimés sublinguaux de Suboxone® doivent être maintenus sous la langue jusqu'à leur dissolution, qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. La dose prescrite peut nécessiter le recours à des comprimés sublinguaux de Suboxone® 2 mg/0,5 mg et de Suboxone® 8 mg/2 mg qui peuvent être pris simultanément ou en deux fois ; la seconde administration doit être prise dès que le ou les comprimés de la première prise sont dissous.

La dose initiale recommandée est de un à deux comprimés de Suboxone® 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual. Une dose additionnelle de un à deux comprimés de Suboxone® 2 mg/0,5 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. La dose de Suboxone® administrée doit être augmentée progressivement en fonction de l'effet clinique obtenu chez chaque patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et doit se faire par paliers de 2 à 8 mg. Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la posologie de Suboxone® peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la posologie quotidienne habituelle du patient.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

iv. Efficacité clinique

✓ Données comparatives buprénorphine/Suboxone®

L'étude CR 96/013 [194], randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association *buprénorphine* 16 mg/*naloxone* 4 mg par jour à celles du placebo chez des patients dépendants aux opiacés selon les critères du DSM-IV. L'étude comportait un bras actif *buprénorphine* 16 mg par jour.

Le traitement substitutif était instauré par *buprénorphine* 8 mg (J1) et 16 mg (J2). A J3, les patients recevaient le traitement correspondant à la randomisation.

Les critères d'évaluation principaux d'efficacité étaient le nombre d'échantillons d'urine négatifs aux opiacés et le score évaluant le besoin en opiacés des patients à 4 semaines de traitement.

326 patients, d'âge moyen 38 ans, ont été randomisés : Suboxone® (n=110), *Buprénorphine* (n=106), Placebo (n=110).

La durée médiane de dépendance à l'héroïne était de 84 mois (3 à 468 mois). 50% des patients avaient déjà reçu un traitement de substitution (*méthadone* ou *lévo-alpha-acétyl-méthadol*).

Résultats

Pourcentage de prélèvements urinaires négatifs aux opiacés à 4 semaines

Traitement	N	Prélèvements négatifs	p vs Placebo
<i>Buprénorphine/naloxone</i>	109	17,8%	< 0,001
<i>Buprénorphine</i>	105	20,7%	< 0,001
Placebo	109	5,8%	-

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Moyennes des scores évaluant le besoin en opiacés à 4 semaines

Traitement	N	Valeurs initiales	Valeurs finales	p vs Placebo
<i>Buprénorphine/naloxone</i>	109	62,4	29,8	< 0,001
<i>Buprénorphine</i>	104	63,3	33,0	< 0,001
Placebo	109	65,6	55,1	-

53/296 (18%) patients ont arrêté prématurément le traitement ; cinq patients dont trois sous association ont arrêté pour événement indésirable.

Les événements possiblement liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées (26% sous *buprénorphine/naloxone*, 18% sous *buprénorphine*, 12% sous placebo), syndrome de sevrage (9%, 6%, 18%), constipation (11%, 7%, 2%) et nausées (13%, 10%, 8%). Un suivi de tolérance (étude CR 96/014) a été réalisé pendant 52 semaines chez 472 patients sous *buprénorphine/naloxone* dont 279 avaient participé à l'étude CR 96/013. 385 patients ont reçu au moins 8 semaines de traitement ; 261 patients ont reçu au moins 6 mois de traitement. 24 patients ont arrêté prématurément le traitement (dont 14 patients pour événements indésirables). Parmi les 81 événements graves rapportés, l'événement le plus fréquent a été une élévation des taux des transaminases ou de lactate déshydrogénase survenue chez 10 patients (7 cas possiblement liés au traitement). Les événements les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées (43%) et syndrome de manque (41%).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

✓ Données comparatives méthadone/suboxone

L'étude Kakko [195], randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association *buprénorphine* 16 mg/*naloxone* 4 mg par jour à celles de la *méthadone* 70 mg par jour chez des patients dépendants à l'héroïne selon les critères du DSM-IV.

Après une période double aveugle de 24 jours d'instauration du traitement de substitution (*méthadone* 90 mg ou *buprénorphine* 16 mg/*naloxone* 4 mg), le traitement pouvait être modifié en fonction de critères pré-définis (moins de 3 visites manquantes, diminution insuffisante de l'appétence toxicomaniaque ou symptômes de manque rapportés par le patient, un échantillon d'urines positif aux opiacés et l'absence de signes de surdosage) : augmentation de la dose de *méthadone* par palier de 10 mg jusqu'à 120 mg/j, augmentation de *buprénorphine* par palier de 8 mg jusqu'à 32 mg/j (passage à la *méthadone* 50 mg/j et augmentation de la dose jusqu'à 90 mg/j, si traitement par *buprénorphine* insuffisant).

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients restés sous traitement de substitution à 6 mois. 96 patients, d'âge moyen 35 ans, ont été randomisés : *buprénorphine* 16 mg/*naloxone* 4 mg (n=48), *méthadone* 90 mg (n=48). La durée moyenne de dépendance aux opiacés était de 9 à 10 ans.

Résultats

Nombre de patients sous traitement de substitution à 6 mois

Traitement instauré	<i>BHD</i> 16 mg/ <i>naloxone</i> 4 mg n=48	<i>Méthadone</i> 90 mg n=48
Arrêt de traitement	11	10
Non modification du traitement	17	38
Passage à la méthadone	20	-

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

20/48 patients sous *buprénorphine/naloxone* à l'instauration du traitement substitutif ont nécessité un passage à la *méthadone*.

Les patients ayant complété l'étude sous le traitement de substitution instauré ont reçu en moyenne 30 mg/j de *buprénorphine* (n=17) et 110 mg/j de *méthadone* (n=38).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

v. Tableau résumant les caractéristiques de la méthadone et de la buprénorphine

		<i>Méthadone</i>		<i>Buprénorphine</i>
Mode d'action		Agoniste		Agoniste/antagoniste
Dangerosité	--	Risque de surdose mortelle Surdosage accidentel (enfant)	+	Moindre risque de surdose (sauf interaction)
Pharmacocinétique	-	Variations inter-individuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire	+	Peu de variations d'un sujet à l'autre
Satisfaction	+	Meilleure satisfaction ; moins d'anxiété	-	Moindre satisfaction (risque de consommations associées)
Interactions pharmacodynamiques	-	Les médicaments dépresseurs respiratoires et dépresseurs du SNC* peuvent favoriser une dépression respiratoire Agonistes-antagonistes morphiniques	--	Benzodiazépines (en particulier à forte posologie) et autres médicaments dépresseurs du SNC : risque de surdose mortelle
Interactions pharmacocinétiques	--	Induction enzymatique : anticonvulsivants (<i>carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital</i>), <i>rifabutine, rifampicine, griséofulvine</i> , antirétroviraux (<i>lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, névirapine</i>) : risque de diminution des concentrations plasmatiques de <i>méthadone</i> . Inhibition enzymatique : IRS** (<i>fluvoxamine</i>), <i>cimétidine</i> (≥ 800 mg/24	±	Inhibition enzymatique : surveillance renforcée en cas d'association à des antifongiques azolés (<i>kétoconazole, itraconazole</i>) et des inhibiteurs des protéases (<i>nelfinavir, ritonavir et indinavir</i>). Induction enzymatique : prudence en cas d'association à des anticonvulsivants (<i>carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</i>) ou à la <i>rifampicine</i> . Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique est moindre que pour la <i>méthadone</i>

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

		h) : risque de surdosage. Intérêt du dosage plasmatique pour évaluer les interactions par induction ou inhibition enzymatique en cas de réponse insuffisante ou excessive au traitement.		
Forme pharmaceutique et présentations	- + - -	- Gamme de dosages incomplète - Gamme gélule disponible depuis 2008 - La forme sirop ne peut être injectée Excipients : sucre (diabétique) ; alcool (risque avec les médicaments à effet antabuse) -Difficultés de stockage dans les pharmacies	+ -	Gamme complète de dosages ; présentation adaptée Possibilité de mauvaise utilisation : comprimé pouvant être injecté, sniffé ou fumé
Toxicité				Risque d'atteinte hépatique (voie IV surtout)
Autres				Explications nécessaires pour utilisation optimale de la voie sublinguale
Prescripteur initial		CSST, établissements de santé (relais en ville possible)		Tout médecin
Liste		Stupéfiant		Liste I (mais règles de prescription et délivrance des stupéfiants)
Durée de prescription		14 jours		28 jours
Ordonnance				Sécurisée
Délivrance		1 à 7 jours (14 jours à titre dérogatoire) (Quotidienne par période de 7j sauf mention expresse)		7 jours (28 jours à titre dérogatoire)
Fractionnement				Oui
Renouvellement				Interdit
Chevauchement				Si mention expresse

+ : avantage ; - : inconvénient ;

SNC : système nerveux central ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

b. Posologie

i. Initialisation du traitement

Les principaux critères d'efficacité sont la diminution et ensuite la disparition des signes de manque, la diminution du craving pour l'héroïne (avec comme objectif à atteindre la disparition de ce craving dès la phase de stabilisation, et l'absence de signes de surdosage). Un aspect largement rencontré dans les recommandations de prescription existantes est la présence de quelques signes de manque (frissons, douleurs et courbatures musculaires, irritabilité et troubles du sommeil) et d'inconfort pendant les premiers jours d'initialisation du MSO ; en règle générale, les experts estiment que cette période de manque, période d'adaptation à une nouvelle molécule opiacée, dure entre 4 à 5 jours. Il est nécessaire de prendre en compte les risques d'interactions avec d'autres substances (notamment alcool, antirétroviraux, benzodiazépines, inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, etc.). La prise initiale doit se faire à l'apparition des premiers signes de manque, le médecin doit en informer le patient. Les fortes variations individuelles de la pharmacocinétique peuvent nécessiter une adaptation individuelle des posologies

✓ Initialisation du traitement par la méthadone

La dose initiale de *méthadone* est établie en fonction : de l'évaluation quantitative de la consommation d'opiacés, de la fréquence et du mode d'administration de l'héroïne, de la prescription concomitante éventuelle de psychotropes, du bilan des fonctions hépato-rénales. Elle se situe entre 10 et 40 mg/j. Parmi les conseils de bonnes pratiques, on retient la nécessité de respecter un délai d'environ 24 heures après la dernière prise d'opiacés (10 heures d'après l'AMM) et de commencer un TSO (traitement de substitution des opiacés) par *méthadone* plutôt en début de semaine, ce qui permet de faire les contrôles urinaires obligatoires avant le début du traitement, souvent impossibles à réaliser le week-end.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les paliers d'augmentation seront de 5 à 10 mg maximum par palier de 1 à 3 jours, sans jamais excéder par semaine 50 % de la dose initiale. Certains auteurs recommandent de garder la dose initiale (sauf si on constate des signes rapides de surdosage) pendant les 3 à 4 premiers jours après le début de traitement. Cette mini-stabilisation permet de mieux mettre en évidence d'éventuels signes de sur ou de sous-dosage. La prise est quotidienne unique, plutôt matinale, par **voie orale**. La durée de la première prescription est de 7 jours maximum, avec une délivrance quotidienne.

✓ Initialisation du traitement par la *buprénorphine*

La dose initiale est de 4 mg à 8 mg/j au vu des pratiques professionnelles (doses supérieures à celles de l'AMM, qui justifient d'être validées par des études cliniques spécifiques), augmentation de 1 à 2 mg par paliers de 1 à 3 jours jusqu'à la dose optimale. La prise sera quotidienne, unique, **sublinguale** ce qui est à rappeler par le pharmacien (laisser fondre sous la langue 8 à 10 minutes sans sucer ; goût amer expliquant la difficulté d'utilisation). La durée de prescription est de 28 jours, mais le traitement initial est prescrit pour 1 ou 2 jours, avec délivrance quotidienne, ce qui nécessite la collaboration du pharmacien. Si la coprescription de benzodiazépines est nécessaire, la limiter également à 2 jours ; proscrire la coprescription de *flunitrazépam* ou de *clorazépate dipotassique* souvent utilisés comme produits de « défonce ». Il faut informer le patient du risque de déclenchement d'un état de manque du fait des propriétés antagonistes de la *buprénorphine*. L'expérience invite à respecter un délai d'au moins 24 heures entre la dernière prise d'opiacés et la première prise de benzodiazépines (délai supérieur à celui de l'AMM).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

✓ Recherche de signes de sous et de surdosage

Les signes d'un sous-dosage sont généralement discrets : patient adynamique, état anxio-dépressif, irritabilité surtout à distance de la prise du traitement, troubles du sommeil, sensation de manque, tendance à raccourcir le délai entre deux prises, rapidité de la prise du traitement au réveil. Il peut être nécessaire d'augmenter régulièrement les posologies, au cours des premiers mois du traitement, pour des patients semblant auparavant bien stabilisés du fait probablement d'une tolérance aux opiacés. Pour la *méthadone*, de véritables états de manque peuvent survenir avec des inducteurs enzymatiques : *carbamazépine*, *rifampicine*, *griséofuline*, etc. Il en est de même avec certains médicaments anti-VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) : *efavirenz*, *névirapine*, *ritonavir*, *nelfinavir*. Pour la BHD, les médicaments antiprotéase agissent en sens inverse.

Il faut savoir anticiper un surdosage en cas de changement de molécule. Un surdosage se manifeste par un ralentissement idéomoteur et une somnolence. Un traitement bien dosé ne doit entraîner aucun de ces symptômes, ni de ralentissement des réflexes. Lorsqu'on les constate, il peut s'agir d'une prise concomitante d'autres psychotropes et surtout de benzodiazépines, mais aussi d'abus d'alcool ou de cannabis, ou encore d'interaction médicamenteuse avec la *méthadone* (antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, *cimétidine*).

✓ Contrôles urinaires

Cependant, une analyse d'urines est recommandée, voire indispensable, à l'initialisation du traitement pour vérifier la présence d'opiacés, et contrôles ultérieurs si besoin en accord avec le patient.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

ii. Adaptation au traitement

La posologie de stabilisation est généralement atteinte en 10 à 15 jours par paliers de 1 à 3 jours, jusqu'à suppression des symptômes de manque, puis par paliers de 4 à 7 jours. Pour la *méthadone*, les paliers sont de 5 à 10 mg ; pour la BHD de 1 à 2 mg. Une consultation du patient est nécessaire à chaque étape. Quand le patient est stabilisé, la période de délivrance recommandée est de 7 jours. Une dérogation est possible pour une délivrance jusqu'à 14 jours pour la *méthadone* et 28 jours pour la BHD, « pour des raisons particulières tenant à la situation du patient » avec mention expresse du prescripteur. Une délivrance pour plusieurs semaines ne se conçoit qu'après plusieurs mois de suivi et en l'absence de difficultés médico-sociales importantes et ce dans les limites légales. Ceci permet la compatibilité avec l'activité professionnelle du patient. Pour la BHD, la posologie d'entretien se situe entre 8 et 16 mg/j, posologie maximale de l'AMM en France. Un équilibre non satisfaisant avec 16 mg reflète souvent une mauvaise utilisation ou une comorbidité psychiatrique, et peut justifier un passage à un traitement par la *méthadone*, plutôt qu'une augmentation de posologie hors AMM. Pour la *méthadone*, elle se situe entre 60 et 100 mg/j, mais des posologies supérieures peuvent s'avérer nécessaires. Durant cette période, le pharmacien doit être averti des modifications du traitement et des modalités de délivrance

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

iii. Arrêt du TSO

La demande d'arrêt du TSO ne peut, en dehors de circonstances exceptionnelles, venir que du patient lui-même. Il n'y a pas de durée optimale pour un TSO. Il faut soutenir le patient dans son projet d'arrêter un TSO, suggérant des modalités d'arrêt les plus efficaces et les moins douloureuses possibles. L'expérience montre la possibilité d'arrêt lentement dégressif. Les modalités de diminution sont gérées par le patient lui-même, en fonction de ses symptômes. Il est illusoire de fixer une durée a priori au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un TSO. Aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt d'un TSO. Il existe cependant des contextes plus favorables que d'autres (bonne insertion, arrêt de longue date de toutes substances non prescrites, etc.)

Il n'existe aucun protocole spécifique validé. Cependant, pour la BHD, l'arrêt brutal génère un syndrome de manque plus ou moins sévère. Un sevrage progressif de BHD s'impose donc en ambulatoire, diminution progressive des doses, par exemple de 1 mg à 2 mg, par paliers de 2 à 7 jours, ou/puis prises 1 jour sur 2. On notera alors l'intérêt des génériques qui permettent un élargissement de la gamme de la BHD avec des dosages à 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg. Par ailleurs, le sevrage progressif de *méthadone* doit se faire très lentement, par paliers de 5 à 10 mg, d'autant plus lentement que la dose est plus faible, à la demande du patient, puis 1 jour sur 2, voire 1 jour sur 3, puis arrêt - ou dilution progressive du sirop de *méthadone*, ce qui justifie l'intérêt des formes gélules (1 mg) qui permettent donc une diminution progressive.

Un changement de molécule est une autre modalité d'arrêt : il est recommandé de diminuer progressivement la posologie du médicament que l'on souhaite arrêter avant de changer de molécule :

- le passage de la *méthadone* à la BHD requiert une réduction de la dose au moins jusqu'à 30 mg et un intervalle libre d'au moins 24 heures entre la dernière prise de *méthadone* et la première prise de *buprénorphine*
- le passage de la BHD vers la *méthadone* requiert lui aussi un intervalle libre, d'une durée un peu moindre (16 heures peuvent suffire).

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

c. Grossesse et TSO

La dépendance aux opiacés est à l'origine de grossesses à risque. Les conséquences périnatales sont particulièrement graves : prématurité, souffrance foetale, mort in utero, syndrome de sevrage néonatal (SSNN), mort subite du nourrisson, troubles de la relation mère-enfant. La prescription d'un MSO apparaît comme une excellente indication chez une femme dépendante des opiacés, au mieux avant une grossesse désirée ou au 1er voire au 2e trimestre. L'initialisation d'un MSO en fin de grossesse est en revanche discutée. Les effets périnataux de la *méthadone* et de la BHD sont identiques. Il n'y a donc aucune raison objective de modifier un TSO lors de la découverte d'une grossesse. Le TSO doit s'intégrer dans une prise en charge périnatale et médico-psychosociale dans le cadre d'un travail de réseau. Une prise en charge globale diminue significativement la fréquence des complications périnatales, particulièrement de la prématurité, et favorise l'établissement d'un lien parents-enfant plus solide. En revanche, le TSO ne prévient pas le risque de SSNN et il n'y a pas de corrélation entre posologie du MSO en fin de grossesse et intensité du SSNN. Ces femmes doivent être bien équilibrées en fin de grossesse et dans la période du post-partum, quitte à augmenter la posologie. Une posologie insuffisante du traitement de substitution favorise la consommation d'autres produits psychotropes, et tout particulièrement d'alcool et de tabac, voire de cannabis. De plus, la modification de la pharmacocinétique de la méthadone en fin de grossesse peut nécessiter une augmentation transitoire de posologie, en s'aidant si nécessaire des résultats de dosages plasmatiques. Le faible passage des TSO dans le lait maternel ne contre-indique pas l'allaitement ; sa seule contre-indication est l'infection par le VIH. La grossesse est clairement un moment privilégié pour la mise en place ou le renforcement d'un soutien pluridisciplinaire qui améliore le pronostic périnatal et la qualité de vie. Le TSO n'est qu'un élément de cette prise en charge ; le plus important est un changement de regard, plus humain qu'autrefois.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

d. Abus et mésusage des médicaments de substitution

Les formes de mésusages et leurs fréquences varient selon le contexte d'utilisation de la *buprénorphine* :

- usage uniquement dans le cadre d'une prescription médicale et d'un protocole de prise en charge
- usage uniquement en dehors d'une prescription médicale avec une acquisition qui se fait essentiellement en dehors des pharmacies
- usage mixte avec une acquisition de la BHD sur prescription médicale et par achat dans la rue.

Actuellement, si la part respective de ces trois contextes parmi les usagers reste méconnue, on dispose cependant de données concernant ces usages que ce soit dans le cadre de prescriptions médicales et hors de ce cadre notamment par le dispositif TREND [196].

i. Les effets dommageables des mésusages

Il existe peu de données sur le risque de contamination virale lié à l'injection des traitements de substitution. On note, dans l'enquête SPESUB, un pourcentage relativement faible de séroconversions VHC (virus de l'hépatite C), VHB (virus de l'hépatite B) et VIH après deux ans de suivi (respectivement 4,1 %, 2,4 % et 0,8 %), mais il est impossible d'attribuer ces dommages au mésusage des traitements. Outre les risques de contamination virale, la consommation de benzodiazépines et l'injection, notamment de la BHD, comportent des risques importants dont plusieurs études mettent en évidence les effets dommageables et observables.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les associations dangereuses

La prise de benzodiazépines ou d'alcool associée aux traitements de substitution serait en cause dans la plupart des cas de surdose observés à ce jour [197]. Il s'agit d'un facteur de risque dans l'apparition de dépression respiratoire et de surdoses [198].

L'association de benzodiazépines aux opiacés semble également favoriser la survenue d'apnées du sommeil. Deux cas, un avec de la *méthadone* et un avec de la *buprénorphine*, ont été récemment rapportés au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble.

ii. L'injection de la buprénorphine haut dosage

Si l'injection de *méthadone* est une pratique très rare (il faut prendre en compte le fait que la forme gélule n'empêcherait pas cette pratique), celle de *buprénorphine* est d'une importance non négligeable. Outre le risque de contamination virale, l'injection de la BHD amplifie le risque de dépression respiratoire et de surdose notamment quand elle est associée à la consommation de benzodiazépines ou d'alcool [197,199]. L'injection des comprimés de Subutex®, qui contiennent de la BHD mais aussi divers excipients, provoque des thromboses veineuses, des abcès, des phlegmons, des nécroses de la peau et des candidoses systémiques [200]. Il n'existe pas de notification systématique des cas et les données de pharmacovigilance ne rapportent que 70 cas d'abcès locaux. Cependant, la recherche de Vidal-Trecan et Boissonnas [201] menée auprès d'usagers de drogues suivis du point de vu médical et/ou psychosocial montre que le risque est élevé, puisque 43,1 % des sujets qui avaient déclaré se l'injecter ont été victimes de complications médicales dont un tiers a nécessité une hospitalisation. Il s'agit le plus souvent de problèmes ischémiques et oedémateux locaux liés aux excipients du Subutex® ou à l'injection d'une association benzodiazépines-BHD, ainsi qu'à l'injection pratiquée en intra-artérielle. Une autre étude intitulée Substitution Injection et Polytoxicomanie, dont le laboratoire Schering Plough est promoteur, montre que 58 % des patients inclus ont eu des effets indésirables liés à l'injection de *buprénorphine* pour 33 % il s'agissait d'abcès.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Un bilan de tolérance hépatique du Subutex® a été réalisé entre février 1996 et fin février 2001 et a été présenté au Comité technique de pharmacovigilance du 10 avril 2001. Les résultats de cette enquête rapportent 84 cas d'atteinte hépatique en France, dont 30 pour lesquels une relation de causalité avec le Subutex® ne pouvait être exclue. La notion de mésusage a été mise en évidence chez 43 % des patients. Il existe un faisceau d'arguments rendant probable la relation de causalité entre la prise de Subutex® à doses thérapeutiques et la survenue d'atteintes hépatiques de type cytolytique, en particulier pour 11 cas sur 84 (imputabilité vraisemblable ou plausible). Ces atteintes hépatiques sont non compliquées et restent rares, l'incidence ayant été évaluée sur l'ensemble des notifications à, en moyenne, 1 cas pour 3 150 patients traités au cours de ces 5 premières années de commercialisation. Le mésusage (utilisation intraveineuse, doses suprathérapeutiques) peut être rendu comme responsable d'atteintes hépatiques plus graves (50 % des cas de décès) en faveur d'une toxicité mitochondriale directe de la *buprénorphine* utilisée d'hépatites fulminantes), corroborant les données expérimentales de Berson et coll. à fortes doses ou en intraveineux.

Dans l'enquête ASUD/OFDI [202] (Observatoire français des drogues et toxicomanies) menée auprès de consommateurs de BHD hors protocole, 49 % des personnes interrogées déclarent avoir ressenti des problèmes de santé qu'elles rattachent à l'usage du BHD. La plupart d'entre elles (80 %) l'utilisent par voie injectable. Les trois catégories de problèmes citées sont des problèmes « d'abcès » (n = 32, 42 %), de veines (n = 20, 26 %) et enfin respiratoires (n = 10, 13 %). Les problèmes de santé associés par les sujets à l'usage de BHD sont la « sclérose » des veines, les abcès et septicémie, les nausées et les vomissements, la baisse de la libido, la perte ou le gain de poids, ou les problèmes pulmonaires. La prévalence de l'injection de BHD chez les patients bénéficiant d'un traitement de substitution varie selon les enquêtes entre 7,5 % (dans une enquête par autoquestionnaire du laboratoire Schering Plough) et 55 % des sujets enquêtés par AIDES [203,204]. Cette prévalence dépend de la population considérée, elle serait plus importante parmi les usagers les plus désocialisés rencontrés dans les structures de premières lignes [205,206] ou en milieu carcéral [207] que parmi les patients mieux insérés rencontrés plus souvent dans les cabinets de généralistes, et diminuerait avec la durée de prise en charge [208].

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les données de l'enquête OPPIDUM [196] (observation des produits psychotropes ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) montrent une persistance des pratiques d'injection de la BHD. En 1998, la *buprénorphine* haut dosage était injectée par 15% des patients qui en recevaient dans le cadre d'un protocole thérapeutique, en 2000 par 14 % d'entre eux. En 1998, la proportion d'injecteurs de BHD s'élevait à 28 % chez les sujets qui en consommaient hors protocole. En 2000, elle est de 32 %.

Les observations issues du réseau TREND (tendances récentes et nouvelles drogues) font état à la fois d'une baisse de l'utilisation de la voie injectable et d'un accroissement du sniff de BHD. Parmi les usagers des structures bas seuil, les modes d'utilisation déclarés au cours du dernier mois sont l'injection pour 64 %, la voie orale pour 37 %, le sniff pour 10 % et l'inhalation pour 2 %. Selon les modalités d'obtention de la BHD, la fréquence des modes d'utilisation varie (voir tableau suivant). La voie injectable est le plus souvent utilisée par les personnes ayant un approvisionnement mixte (par prescription médicale et hors prescription), la voie orale par les personnes l'utilisant uniquement dans le cadre d'une prescription et le sniff par les personnes s'approvisionnant hors d'une prescription médicale.

Fréquences d'utilisation des différentes voies d'administration de la BHD, en 2001, chez des usagers de structures de bas seuil en fonction de son mode d'obtention.

	Prescription	Prescription et hors prescription	Hors prescription	Total
Injection	62 %	75 %	57 %	64 %
Orale	42 %	34 %	28 %	37 %
Sniff	8 %	7 %	19 %	10 %
Inhalation	2 %	1 %	0 %	2 %

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Données et exploitation : TREND/OFDI 2001

La plupart des sites du réseau TREND rapportent en 2001 une augmentation du nombre de cas de gonflement des mains et des avant-bras. Ce gonflement est tantôt nommé « gant de boxe », tantôt « syndrome de Popeye » et diffère d'un abcès et d'une inflammation locale. Ses signes visibles sont, suite à des injections répétées de BHD, un gonflement des deux côtés des deux avant-bras. Une quinzaine de cas auraient été recensés à Paris. Une des explications de ces manifestations serait que l'amidon de maïs, présent dans les comprimés de Subutex®, provoquerait un blocage des petits réseaux veineux et entraînerait une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique. Ces manifestations sont généralement bilatérales puisque les usagers s'injectent des deux côtés. Ces oedèmes seraient extrêmement longs à se résorber.

Facteurs associés à l'injection de la BHD

Une enquête épidémiologique menée auprès de sujets en cours de traitement de substitution par BHD relève les caractéristiques associées aux sujets se l'injectant [201]. Les résultats montrent que parmi les injecteurs de BHD on retrouve près de quatre fois moins de consommateurs d'héroïne que dans le groupe qui ne se l'injecte pas. Ils sont aussi près de deux fois moins nombreux à avoir un emploi, mais surtout ils sont seize fois plus nombreux à pratiquer l'injection en dehors de celle de la *buprénorphine*.

Ces résultats rejoignent les déclarations des sujets interrogés sur leurs motivations pour l'injection de l'enquête AIDES. La principale citée étant le besoin d'injecter pour 82 % des sujets, avant la recherche d'un effet rapide pour 53 %, celle d'un flash (51 %), et le fait de mieux sentir l'effet du médicament.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

iii. Consommation de buprénorphine hors prescription médicale

Si l'on considère que l'obtention de BHD uniquement par prescription médicale est le marqueur de suivi d'un protocole thérapeutique, près de 10 % des utilisateurs de BHD des centres de soins et 45 % des utilisateurs de BHD fréquentant les structures de bas seuil ne sont pas dans ce cas. La consommation de BHD en dehors d'une prescription médicale serait plus fréquente chez les plus jeunes. Dans les structures bas seuil, ce mode de consommation s'observe chez 63 % des moins de 25 ans contre 36 % chez les 30 ans et plus [196]. Le réseau TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) de l'OFDT, en partenariat avec l'Association d'Autosupport des usagers de drogues (ASUD), a réalisé une enquête sur l'usage de la BHD en dehors d'une prescription médicale. Elle montre que, dans ce cas, le mode de consommation le plus fréquent est l'injection (65 %), suivi du sniff (40 %), de la voie sublinguale (34 %) et enfin de la voie pulmonaire (4 %). Parmi les personnes déclarant utiliser la voie sublinguale, seules 33 % l'utilisent exclusivement.

Presque une personne sur cinq (19 % des sujets interrogés), déclare que la *buprénorphine* est le premier opiacé qu'elle a consommé. Cette population se caractérise par le fait d'être plus jeune (26 ans en moyenne), plus féminine (29 % de femmes), et par une proportion d'injecteur de BHD moindre (37 % vs 71 %). En contrepartie, ils sont plus nombreux à la sniffer (66 % vs 34 %) que ceux dont la BHD n'est pas le premier produit opiacé qu'ils aient consommé. Dans la plupart des sites participant au réseau TREND, « les effets du Subutex® injecté sont décrits comme ayant un effet stimulant "speed" se rapprochant de celui de la cocaïne. Les motifs évoqués pour le choix de ce mode d'administration sont d'accentuer les effets "mini-flash" ou de les accélérer ». Il semble que l'injection de BHD soit plus fréquente chez les usagers les plus âgés (injecteur ou ancien injecteur d'héroïne) alors qu'elle serait plus souvent sniffée par les plus jeunes.

La voie nasale est utilisée à peu près pour les mêmes motifs que l'injection à savoir accentuer et/ou accélérer les effets de la BHD. « Les effets subjectifs ressentis lors de la prise nasale du Subutex® sont décrits par certains usagers comme une montée de chaleur et une assurance de soi. » Cette modalité d'usage est moins risquée, moins stigmatisante et plus discrète

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

que la voie injectable. Des cas d'utilisation par voie pulmonaire à chaud (mélangé à du tabac ou dans un « bang ») sont rapportés, mais ils semblent rares, tout comme les cas d'inhalation de la BHD mélangée à de l'alcool dans des sprays. Selon le rapport sur la substitution des groupes ASUD : « Dans les catégories sociales les moins favorisées, chez les utilisateurs de services sociaux bas seuil comme les boutiques, la BHD devient le produit de base pour la “défonce”.

De nouveaux rituels s'organisent autour de la prise de produit, ainsi, depuis peu, nous avons constaté que la population la plus exclue fumait la BHD, plutôt que de l'injecter ou de la sniffer. Si cette pratique est plus propre que l'injection, elle montre une tentative d'améliorer l'image du produit pour en faire une drogue à part entière. Ce mode de consommation est susceptible d'intéresser les plus jeunes consommateurs, car la modalité “fumer” est plus accessible qu' “injecter”. »

iv. Le recours à plusieurs prescripteurs ou « nomadisme médicale »

En dehors des situations où le fait d'avoir plus d'un prescripteur pour son traitement de substitution s'explique par des circonstances telles que l'absence du praticien habituel, le recours à plusieurs médecins (dit nomadisme médical) pour la prescription de traitement de substitution peut être motivé soit par un dosage jugé insuffisant par le patient, soit par un objectif de revente au marché noir. Depuis la mise en place du codage des médicaments en octobre 1997, l'Assurance maladie dispose de données objectives pour étudier les prescriptions et la consommation des soins présentés au remboursement. Elle peut en particulier apprécier la régularité du suivi d'un patient, le nombre de médecins consultés pour une même prescription.

Les différentes études réalisées par les Caisses d'assurances maladie posent cependant un problème d'interprétation de leurs données et de caractérisation du « nomadisme médical », car le décompte du nombre de prescripteurs se fait sur des périodes de référence allant de quatre à six mois.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Les indications sur les chevauchements de prescription de plusieurs médecins ne sont pas analysées. Par ailleurs, elles portent uniquement sur les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie dont les ordonnances ont été présentées au remboursement par voie informatique. Ces études excluent ainsi les bénéficiaires des autres régimes (agricoles, travailleurs indépendants, etc.), et ceux qui ne bénéficient pas du remboursement.

L'analyse des données des circonscriptions des Caisses primaires d'assurance maladie de cinq villes de France [209] (Bordeaux, Lille, Metz, Paris et Toulouse) relève, pour 1999, en moyenne les mêmes proportions, 88 % des sujets ont eu recours tout au plus à deux prescripteurs (65 % à un seul prescripteur ou 23 % à deux prescripteurs). On observe cependant une tendance à l'augmentation du recours à plus de deux prescripteurs entre 1999 et 2000 et ce sur l'ensemble des cinq villes. En moyenne, en 1999, cela concernait 12 % des sujets, en 2000 cette proportion s'élève à 16 %. La Caisse primaire d'assurance maladie du Haut-Rhin [210] retrouve en 1998 et sur une période de six mois, plus d'un prescripteur de *buprénorphine* haut dosage pour 36 % des patients, dont 10 % de patients qui ont plus de deux prescripteurs de *buprénorphine*, 4% qui en ont plus de trois et 2% qui en ont plus de quatre. Pour 2 % des patients qui ont plus d'un prescripteur (0.07 % de la population totale), on note un volume de prescription qui leur a permis d'obtenir plus de 30 mg de *buprénorphine* par jour. Dans la région Nord-Pas-de-Calais, un quart des patients a plus d'un prescripteur de BHD, mais moins de 10 % en ont consulté plus de deux pour se faire prescrire le médicament sur une période de quatre mois. En Charente- Maritime, en 2000, 60 % des consommateurs ont bénéficié d'une prescription de BHD émanant d'un seul prescripteur, et ce à des posologies respectant l'AMM. Dans le département des Bouches-du-Rhône, en 1999, les deux tiers des 2 078 patients traités ont eu recours au même prescripteur et se sont procurés la BHD dans la même pharmacie [211], 12 % ont eu plus de deux prescripteurs.

L'étude du nombre de prescripteurs consultés met en évidence une fidélisation des patients sous *buprénorphine* envers un ou deux prescripteurs dans 88 % des cas, tendance qui se retrouve dans le mode de fréquentation des pharmacies.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Cependant, elle met aussi en évidence une grande hétérogénéité des comportements entre les patients. En effet, si l'on constate un suivi régulier pour 61 % des patients, on observe aussi une part importante de patients aux comportements « irréguliers » : 21 % ont reçu des prescriptions ponctuelles (moins d'une prescription par mois sur les quatre mois étudiés), 18 % ont reçu des doses journalières supérieures à 20 mg ou ont eu recours à plus de deux prescripteurs. La mise en évidence de ces « irrégularités » laisse supposer une redistribution, éventuellement une revente de la *buprénorphine* haut dosage.

Le contrôle des prescriptions par les Caisses primaires d'assurance maladie

Les Services médicaux de l'assurance maladie disposent, outre les bases de données permettant l'analyse des « consommations », de possibilités d'interventions sur les abus de consommation et le défaut de conformité des prescriptions. Bien que le « nomadisme médical » reste un comportement minoritaire, certains services ont mis en place des procédures coercitives de contrôle des comportements de soin des patients bénéficiant de traitements de substitution en médecine de ville. En Alsace, où des comportements de nomadisme et de surconsommation particulièrement importants ont été mis en évidence, différents moyens d'actions ont été mis en œuvre en concertation avec les réseaux de soins existants, les conseils des ordres des médecins et des pharmaciens et les comités départementaux de suivi.

Plusieurs moyens d'incitation ont permis d'obtenir la régularisation de certains comportements et une amélioration de la prise en charge des patients :

- la convocation et la responsabilisation des assurés
- la définition conjointe du protocole de soins avec le praticien désigné par le patient dans le cadre de l'article L.324-1 du code la Sécurité sociale : « Tout assuré bénéficiant de soins continus d'une durée supérieure à six mois peut faire l'objet d'un examen spécial effectué conjointement par le médecin traitant et le médecin conseil. Un protocole est rédigé à l'issue de cet examen conjoint et le médecin conseil a pour mission de veiller à ce que les éléments de diagnostic et le projet thérapeutique soient conformes aux données acquises de la science. La continuation du service de prestation est subordonnée à l'obligation pour le bénéficiaire d'observer les traitements ainsi définis. Ces dispositions légitiment l'intervention du médecin conseil et lui permettent de se prononcer sur la prise en charge des prestations des patients » ;
- l'information des différents médecins consultés par un même patient au moyen de courriers ou d'entretiens après un accord passé avec le Conseil départemental de l'ordre des médecins.

2. Traitement de soutien : Naltrexone (NALOREX®) – comprimés sécables à 50mg

La *naltrexone* est un antagoniste des opiacés. Elle agit par compétition stéréospécifique avec la morphine et les opiacés sur les récepteurs localisés principalement dans le système nerveux central et périphérique. Administré seul, le produit a des actions pharmacologiques minimales : élévation modérée transitoire de la pression diastolique, baisse de la température, diminution de la fréquence respiratoire. Cependant, elle est susceptible de prévenir ou de supprimer les effets habituels des opiacés : dépendance, euphorie, myosis. Elle est la seule spécialité indiquée dans le traitement de soutien dans le cadre de la toxicomanie aux opiacés après la cure de sevrage en consolidation dans la prévention tertiaire pour éviter les rechutes. L'objectif d'un traitement par la *naltrexone* est d'aider le toxicomane dans le processus de soutien psychothérapeutique d'abstinence à l'héroïne. Les données concernant l'efficacité du produit, malgré l'absence d'étude comparative, permettent de retenir un apport thérapeutique modeste (niveau III) dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des toxicomanes.

Les cures de *naltrexone* doivent être conduites par les médecins bien entraînés à la prise en charge des toxicomanes. L'administration de *naltrexone* ne peut être envisagée qu'après sevrage depuis 7 à 10 jours. Une dose orale de 50 mg de *naltrexone* a une action préventive et antagoniste de l'ordre de 24 heures. La dose initiale de *naltrexone* est de 25 mg (un demi-comprimé). Le patient doit rester sous surveillance médicale pendant 1 heure. Si aucun syndrome de sevrage n'est observé, le patient peut recevoir une nouvelle dose de 25 mg. La dose d'entretien de *naltrexone* est de 50 mg par jour (1 comprimé). L'administration tri-hebdomadaire peut être envisagée si elle permet d'obtenir une meilleure compliance, soit par exemple 100 mg le lundi, 100 mg le mercredi et 150 mg le vendredi. Une période initiale de 3 mois est conseillée. Elle peut être prolongée en fonction de l'appréciation clinique. Compte tenu de l'état de dépendance du toxicomane, il est conseillé de prolonger le traitement par *naltrexone* aussi longtemps que le patient en éprouvera le besoin.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

La tolérance est bonne. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vertiges et la fatigue, mais des douleurs abdominales, des arthralgies, des myalgies, des céphalées, une anxiété et une insomnie peuvent également survenir. Le patient doit être sensibilisé au fait qu'il doit toujours signaler le traitement par Révia® aux médecins, dentistes ou pharmaciens afin d'éviter des interactions avec certains médicaments contre la douleur consistant en une diminution de l'activité des dérivés morphiniques.

II. Les principales voies de recherche psycho-pharmacologiques

Il est également intéressant d'exposer les approches thérapeutiques en voie de développement, en abordant successivement le rôle des différentes voies de neurotransmission impliquées dans ce phénomène.

A. Système dopaminergique mésolimbique

Des études précliniques et post-mortem soulignent que l'abus chronique de cocaïne, de nicotine et de morphine est associé à des changements adaptatifs de l'expression des récepteurs dopaminergiques de type 3 (D3). Un antagoniste sélectif des récepteurs D3 est efficace dans les modèles animaux de l'induction des addictions à la cocaïne, à la nicotine, à l'alcool et à l'héroïne. En effet, l'administration de cet antagoniste à des rats a conduit à réduire, de manière dose-dépendante, le conditionnement de places préférentielles induites par l'administration de cocaïne, d'héroïne et de nicotine, et ce indépendamment d'une quelconque interaction avec le renforcement primaire lié à la substance elle-même. Les antagonistes spécifiques des récepteurs D3 pourraient donc devenir des traitements particulièrement importants de l'acquisition des conduites de consommation de substances addictogènes. Ces antagonistes agiraient en atténuant la qualité des renforcements obtenus lors de la consommation, favorisant ainsi l'extinction des conduites addictives.

Par ailleurs, un antagoniste sélectif des récepteurs des récepteurs D1, diminue l'effet des stimuli conditionnés sur la recherche de cocaïne. Cet effet est probablement lié à une diminution de la libération de dopamine dans l'amygdale basolatérale [212] et le nucleus accumbens en réponse à ces stimuli. *L'ecopipam*, un antagoniste des récepteurs D1, altère l'effet subjectif de la cocaïne. Malgré des études aux résultats contradictoires chez l'homme, ces antagonistes sont actuellement explorés dans les traitements des dépendances à la nicotine et à l'alcool.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

En outre, comme l'administration chronique de cocaïne entraîne une déplétion de dopamine extracellulaire dans le nucleus accumbens, associée à une libération accrue de dopamine par la cocaïne, renforçant ainsi le processus addictif, on peut supposer qu'une normalisation des taux de base de dopamine pourrait réduire les effets renforçants de la cocaïne [213]. Cette considération a conduit à proposer un traitement par la *sélégiline*, qui inhibe la mono-oxydase B et donc le métabolisme de la dopamine. Ce traitement semble réduire l'euphorie induite par la cocaïne dans une étude préliminaire [214].

B. Système sérotoninergique

Alors que l'administration de drogues tend à augmenter la disponibilité des monoamines, leur abus chronique conduit à une down-régulation de ce système [217] qui pourrait être impliqué dans les manifestations dépressives et le craving observé lors du sevrage. On peut donc avancer l'hypothèse que les traitements augmentant la disponibilité de la sérotonine (5-HT) pourraient réduire les symptômes de sevrage de type dysphorie et craving et, de ce fait, l'effet renforçant des drogues chez les patients dépendants en diminuant la recherche de renforcement négatif (éviter le sevrage).

L'administration concomitante d'un inhibiteur de la recapture de sérotonine (IRS) et d'un agoniste 5-HT_{1a} lève, en effet, la diminution d'intérêt ou de plaisir observé lors du sevrage de nicotine et d'amphétamine chez le rat sans modification des symptômes somatiques de sevrage [39] suggérant l'intérêt potentiel de cette approche dans le traitement des symptômes affectifs du sevrage et la prévention de la rechute dans les comportements de recherche de drogues.

Les récepteurs 5-HT_{2c} sont retrouvés sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale, ainsi que dans les projections terminales du noyau accumbens, du striatum et du cortex préfrontal [219]. L'agoniste modérément sélectif 5-HT_{2c} réduit l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV [220] conduisant à une réduction de la libération de dopamine au niveau des régions terminales du noyau accumbens et du cortex frontal [220]. Les effets contraires sont induits par un antagoniste sélectif 5-HT_{2c} [221]. Ainsi, l'agoniste réduit l'auto-administration de cocaïne, d'alcool et de nicotine, alors que l'effet inverse est observé avec l'antagoniste. On observe aussi une plus grande propension à l'administration intraveineuse de cocaïne chez les souris déficitaires pour le récepteur 5-HT_{2c}. L'agoniste 5-HT_{2c} semble également prévenir la rechute de consommation de drogues dans un modèle animal. Les récepteurs 5-HT_{2c} semblent donc exercer une modulation bidirectionnelle sur les consommations de drogues chez le rongeur [217], ce qui amène à considérer les agonistes de ces récepteurs comme des traitements potentiels des abus de substances. Leur modulation des voies dopaminergiques impliquées dans le système de renforcement laisse supposer un effet par diminution des renforcements positifs des consommations.

C. Système GABAergique

L'augmentation du taux d'acide γ -aminobutyrique (GABA) dans l'espace synaptique réduit la libération de dopamine induite par les psychostimulants, réduisant ainsi leurs effets renforçants. Cela pourrait expliquer les diminutions de l'euphorie et de la consommation de cocaïne observées chez les patients cocaino-dépendants traités par la *gabapentine* (NEURONTIN®) ou la *tiagabine* (GABITRIL®), deux substances gabaergiques.

La récente identification des modulateurs allostériques de récepteurs GABAB qui potentialisent les effets gabaergiques, pourrait présenter un intérêt dans les dépendances. En effet, ces produits diminuent l'auto-administration de cocaïne dans différentes conditions expérimentales chez le rat.

Des effets similaires avaient précédemment été rapportés pour le *baclofène* (LIORESAL®), un agoniste des récepteurs GABAB spécifique [214] qui s'est notamment révélé supérieur au placebo dans une étude contrôlée. Chez l'homme, l'agoniste GABAB ne semble pourtant pas réduire l'euphorie induite par la cocaïne dans une petite étude contrôlée [222].

Un inhibiteur irréversible de la GABA transaminase, le *vigabatrin* (SABRIL®), inhibe la libération de dopamine dans le striatum [223] et atténue la libération de dopamine induite par la cocaïne, la métamphétamine, l'héroïne et l'éthanol. Ces effets pourraient participer à la diminution du craving pour la cocaïne constatée chez les patients dépendants [224]. Si ces résultats préliminaires sont confirmés par des études contrôlées, le *vigabatrin* pourrait devenir un traitement du craving cocaïne, nicotine, l'héroïne et l'éthanol [214]. De possibles altérations de la rétine pourraient cependant en limiter l'usage.

La récurrence du comportement de recherche de cocaïne peut, chez l'animal, être prévenue par l'administration simultanée d'agonistes gabaergiques dans le cortex préfrontal dorsal d'un hémisphère et dans le pallidum ventral controlatéral [225] ce qui suggère un rôle éventuel dans la prévention des rechutes.

D. Système glutamatergique

De nombreuses données confirment le rôle du système glutamatergique dans les processus addictifs. Les récepteurs glutamatergiques NMDA sont impliqués dans l'initiation et la sensibilisation aux drogues [214], tandis que le système AMPA (Acide AminoMéthylPhosphonique) est le médiateur de l'expression de comportements.

L'expression des réponses conditionnées nécessite un transfert d'informations depuis le cortex cingulaire et l'amygdale baso-latérale via des projections glutamatergiques passant dans le noyau accumbens [226]. L'importance de ces projections dans l'interaction entre les effets de substances (nicotine, cocaïne) et les stimuli environnementaux conditionnés est supportée par de récentes études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme.

L'administration aiguë de cocaïne augmente le taux de glutamate dans le noyau accumbens. Le sevrage de cocaïne est associé à une diminution du glutamate extracellulaire dans le noyau accumbens, corrélée chez le rat avec une diminution d'affinité du transporteur de cystine/glutamate échangeant la cystine extracellulaire contre le glutamate intracellulaire [227]. Chez le rat, l'administration de *cystéine* ou de *N-acétylcystéine* normalise le taux de glutamate et empêche la restauration du comportement de recherche de cocaïne [227]. Le *modafinil* (MODIODAL®), un agent favorisant la libération de glutamate dans le striatum, diminue l'euphorie induite par la cocaïne et semble favoriser l'abstinence dans des études préliminaires [228].

Des souris présentant une délétion des récepteurs glutamatergiques métabotropiques mGLUR5 ne s'autoadministrent pas de cocaïne [229]. Le mGLUR5 antagoniste (MPEP ou 2-méthyl-6-(phenylethynyl)-pyridine) bloque les effets comportementaux de la cocaïne, de la nicotine et de l'alcool.

Une down-régulation des récepteurs du groupe 2 (mGLUR2 et mGLUR3) est associée à une libération accrue de glutamate en réponse à une injection de cocaïne ou à l'exposition à de la cocaïne associée à un stimulus conditionné durant une période de sevrage de cette substance.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

L'agoniste du récepteur mGLUR2/3 bloque l'expression de la sensibilisation à l'amphétamine et prévient la restauration de comportements de recherche de cocaïne conditionnés par ces stimuli [230], suggérant ainsi l'intérêt de ces produits dans le traitement du craving et la prévention des rechutes associées aux stimuli conditionnés. Cet antagoniste est actuellement développé pour le traitement du tabagisme [214].

Le blocage des récepteurs AMPA (mais non NMDA) dans le noyau accumbens réduit les rechutes associées aux stimuli conditionnés [231], ainsi que l'activité neuronale liée à ce phénomène. Diverses études ont récemment montré l'intérêt du *topiramate* (EPITOMAX®), un antagoniste des récepteurs AMPA [232], dans le traitement des addictions à l'alcool, aux opiacés, à la cocaïne et au tabac.

De nombreuses données cliniques et précliniques suggèrent l'importance du récepteur NMDA comme traitement potentiel des symptômes de sevrage des opiacés, de l'alcool et d'autres substances sédatives [233]. Des études récentes montrent que l'antagoniste du récepteur NMDA 2B atténue les effets toxiques d'un sevrage d'alcool sur les cellules neuronales prétraitées par l'alcool. Le *neramexane*, un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, est actuellement en cours de développement pour le traitement de la dépendance à l'alcool [214].

E. Systèmes cholinergiques nicotiniques et muscariniques

Les neurones cholinergiques du noyau latéro-dorsal de la structure pontique sont la source principale d'un influx électrique et cholinergique excitatoire vers les neurones dopaminergiques de l'ATV, entraînant une prolongation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et participant ainsi à l'effet renforçateur des drogues. Cet effet est absent chez les souris déficiente en récepteur muscarinique de sous-type 5 (M5), chez lesquelles les effets renforçateurs de la cocaïne [234] et de la morphine sont significativement réduits. On constate également chez ces souris une diminution des effets du sevrage provoqué par la *naloxone*, un antagoniste des récepteurs opiacés [235]. Des antagonistes des récepteurs M5 pourraient donc représenter une nouvelle opportunité dans le traitement des addictions.

Les récepteurs cholinergiques β 2-nicotiniques mésostriataux α 4- β 2 et α 4- α 6- β 2 jouent également un rôle majeur dans les effets de la nicotine sur les neurones dopaminergiques, par le biais de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et l'augmentation de l'auto-administration de nicotine. Plusieurs agonistes partiels des récepteurs α 4- β 2 nicotiniques sont en cours de développement comme traitement potentiel de l'addiction tabagique [214].

F. Cannabinoïdes endogènes

L'efficacité du rimonabant, antagoniste du récepteur cannabinoïde central de type 1 (CB1) dans le blocage des capacités renforçantes de l'héroïne, de la morphine, de l'éthanol, de la cocaïne et de la nicotine, suggère une médiation globale du système des cannabinoïdes endogènes dans le processus addictif par le biais d'un impact sur la libération de dopamine et les effets motivationnels de diverses substances addictogènes. Le *rimonabant*, ainsi qu'un autre antagoniste du CB1, sont en cours de développement [214], notamment pour le traitement de l'obésité, du tabagisme et de la dépendance à l'alcool [236].

G. Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

L'administration aiguë de la plupart des drogues stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) : on constate notamment une libération accrue d'hormone glucocorticoïde. L'administration chronique de cocaïne, de benzodiazépines, de nicotine et d'alcool peut aussi conduire à une augmentation persistante de l'activité basale de l'axe HPA chez l'animal [214].

En outre, les symptômes de sevrage de drogues évoquent des réponses physiologiques et comportementales constatées lors de l'exposition au stress, elles-mêmes sous l'influence de l'activation du système du facteur de stimulation de la corticolibérine (CRF). L'exposition au stress est associée à une augmentation des comportements de consommation de drogues et à un risque accru de rechutes chez l'homme et l'animal. Ces constatations ont conduit à explorer le rôle du HPA et du CRF dans les conduites addictives.

Un antagoniste sélectif du récepteur CRF1 bloque les effets de l'éthanol sur la transmission gabaergique chez la souris [237] et atténue aussi l'effet du stress sur la rechute dans les conduites de consommation de substances chez les rats préalablement traités par cocaïne ou héroïne.

Les hormones glucocorticoïdes facilitent l'acquisition, le maintien et la rechute dans les comportements d'auto-administration de cocaïne. Chez des souris dont le récepteur central au glucocorticoïde (GR) a été inactivé, l'effet comportemental initial de la cocaïne n'est pas modifié ; en revanche, l'excès de réponse habituellement constaté chez certains individus ou lors d'administrations répétées de cocaïne est atténué, suggérant une suppression de la sensibilité à cette drogue [238]. De plus, l'antagoniste du GR (*mifépristone* MIFEGYNE®) réduit chez les souris les effets renforçants de la cocaïne [238].

H. Approches immuno-pharmaco-thérapeutiques

Ces approches s'appuient sur le principe qu'une liaison immunologique aux substances addictogènes (par exemple, toxine β -cholérique-cocaïne, exoprotéine A recombinée-nicotine, particule virale-nicotine...) peut stopper ou réduire leur passage dans le système nerveux central et donc diminuer ou supprimer l'accès à leurs caractéristiques addictives [239]. L'objectif est donc de prévenir à long terme l'usage ou la rechute de comportements addictifs à l'aide d'un traitement minimal fondé sur le principe de la vaccination [240].

Des taux d'anticorps trop faibles ne protègent pas contre la réinstauration des comportements ou d'auto-administration des drogues dans les modèles animaux [239]. L'efficacité potentielle de ces vaccins est donc retardée de plusieurs semaines (2 à 3 mois) qui sont nécessaires à la production en quantité suffisante des immunoglobulines G (IgG) [239]. Différents vaccins contre l'usage de la nicotine, de la cocaïne sont en cours d'investigations, notamment chez l'homme. Ainsi deux dérivés nicotiniques immunogènes ont-ils été liés à des protéines donnant des produits significativement immunologiques [241].

Une approche complémentaire consiste à créer des anticorps permettant non seulement de lier la cocaïne mais aussi d'augmenter son catabolisme [242]. Cette approche envisageable pour la cocaïne ne l'est bien entendu pas pour des drogues dont la dégradation s'opère en plusieurs étapes impliquant les cytochromes ou produisant des catabolites addictogènes.

La vaccination est une approche thérapeutique prometteuse dont les limites principales sont, d'une part, l'absence de protection contre des molécules structurellement différentes mais proches par leurs effets et, d'autre part, la variabilité interindividuelle par la formation d'anticorps. Cette approche pourrait cependant offrir, pour des substances spécifiques, une protection optimale pour une compliance minimale.

Troisième partie : LES MEDICAMENTS

Finalemment, diverses stratégies ciblant l'induction ou l'expression des comportements addictifs sont actuellement à différents stades de développement ; certaines sont présentées dans le tableau ci-dessus.

Quatrième partie :

PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

Il faut noter que la prise en charge nécessite l'entrecroisement et la complémentarité de plusieurs approches, à la mesure de l'intrication des facteurs en cause dans l'installation d'une addiction. Actuellement, la prise en charge repose sur la notion de modèles multivariés qui n'ont cessé de se complexifier depuis que l'on tente de comprendre ce qui est en cause dans la genèse d'une addiction : on y retrouve le corps, et la biochimie de son système nerveux central, support de l'action des substances psychoactives, l'environnement, facteur facilitant la rencontre avec les produits et/ou entretenant l'addiction, et le rapport à soi-même et aux autres, terreau d'une bonne part de la psychopathologie.

C'est dire aussi que l'on va trouver directement intriqués dans le soin le discours de la médecine, du travail éducatif et social, ainsi que dans celui de la psychologie. Il est important de le souligner, car les usagers sont eux-mêmes, tout comme les intervenants du champ de soin, pris dans ces systèmes de représentations, constitutifs de leurs propres rapports aux substances qu'ils consomment.

Avant même d'envisager une prise en charge, le premier temps de la rencontre doit donc être celui d'une évaluation :

- de la situation de la personne au regard de sa consommation, nature, fréquence, antériorité des produits utilisés
- de l'état de santé de la personne, de sa dépendance, les éventuelles pathologies associées (VIH, hépatites...)
- de la situation sociale de la personne, au regard de ses ressources, de son insertion professionnelle et plus largement relationnelle
- de l'état psychologique aussi afin de poser des hypothèses quant aux éventuelles troubles psychologiques ou psychiatriques préexistants ou concomitants à la prise de drogues

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

- et surtout des attentes et des objectifs de la personne : les traitements les plus sophistiqués sont le plus souvent voués à l'échec, s'ils ne rencontrent pas les buts et perspectives de l'utilisateur lui-même, lesquels par ailleurs peuvent évoluer en cours d'accompagnement.

Il s'agit donc de se faire une idée globale de la situation de la personne et, à partir de cette évaluation, en fonction de la motivation du patient à un changement éventuel, de proposer une modalité de traitement obtenant son adhésion à un accompagnement qui se devra d'être aussi individualisé que possible.

Cet accompagnement doit prendre en compte plusieurs axes. Elle doit considérer la situation de la personne au moment de la rencontre, évaluer les priorités médicales, psychiatriques, sociales, éventuellement socio-judiciaires, et définir à partir de cette évaluation des objectifs à court, moyen et long termes.

I. Les différents axes

A. L'axe médical

L'axe médical vise, en fonction des produits utilisés et des traitements disponibles, à permettre à l'utilisateur de prendre une certaine distance avec ses consommations. C'est tout l'intérêt des traitements de substitution qui permettent, dans un premier temps, de traiter le syndrome de sevrage aigu ou syndrome de manque. Il sert également à prendre en charge médicalement un éventuel état dépressif, préalable à l'addiction ou secondaire à l'arrêt de la consommation. Enfin, il permet d'appréhender l'état de santé de la personne dans sa globalité et de proposer les éventuels traitements adéquats. Un bilan de santé est nécessaire à ce stade pour évaluer l'état clinique de l'utilisateur et d'éliminer les contre-indications ou précautions d'emploi liés à la mise en place d'un traitement médicamenteux ou d'instaurer un traitement médical s'il reste des pathologies somatiques graves associées (épilepsie, affections infectieuses ou vitales...).

B. L'axe psychologique

L'axe psychologique comporte une dimension de repérage des éventuelles problématiques psychologiques, mais identifie aussi la place que la consommation de substances psychoactives occupe dans la vie de la personne. Il contribue à éviter les rechutes en travaillant à court terme avec la personne sur les moyens de les éviter et à plus long terme sur les problématiques sous-jacentes qui ont éventuellement contribué à l'installation de l'usage de drogues. Si l'engagement dans un travail psychothérapeutique peut être proposé, il ne peut en aucun cas être obligatoire ou conditionner l'accès à d'autres prestations.

La prise en charge psychiatrique ne doit pas être négligée. D'éventuels troubles psychiatriques doivent aussi être recherchés, les produits peuvent être utilisés à visée autothérapeutique et masqués de ce fait une pathologie psychiatrique grave sous-jacente (psychose, schizophrénie, troubles de l'humeur...) qui va nécessiter une prise en charge spécifique psychiatrique associée à la prise en charge addictologique.

C. L'axe socio-éducatif

L'axe socio-éducatif constitue une part essentielle du traitement pour deux raisons :

- Les usages de drogues, à fortiori la dépendance aux drogues génèrent souvent un désarrimage social, qui précède parfois les consommations.
- La dépendance aux substances psycho actives modifie le rapport au monde, à soi-même et aux autres, nécessitant pour les usagers dépendants un temps de reconstruction d'un rapport au monde plus satisfaisant pour eux-mêmes.

L'axe socio-éducatif réinscrit les usagers dans leurs droits sociaux, les soutient dans leurs démarches éventuelles auprès des autorités judiciaires et accompagne leur insertion socioprofessionnelle, leur permettant de retrouver des rythmes, des capacités relationnelles souvent altérées par l'utilisation régulière de substances modificatrices de l'humeur et des états de conscience. Cet axe ré-explore leurs possibilités relationnelles sans le filtre des drogues et aide le sujet à retrouver une place dans la sphère sociale.

Cependant la mise en œuvre de ces axes nécessite de respecter quelques principes.

II. Les principes à respecter [243]

A. Le libre choix du traitement

Le traitement des usagers de drogues est très sensible aux idéologies et croyances diverses. Si à court ou long terme, l'abstinence reste souvent un objectif des usagers, il peut y en avoir d'autres. Il importe, avant de proposer une orientation d'en discuter avec l'usager et de lui faire plusieurs propositions afin qu'il participe au choix d'un traitement qui va lui demander d'y consacrer du temps et un certain engagement c'est la notion de contrat de soins. En effet, il est difficilement concevable, dans un domaine aussi complexe que celui du traitement des usages de drogues, qui implique un changement radical de mode de vie, que l'usager ne soit pas l'acteur essentiel de son traitement.

Ce processus implique des étapes qu'il appartient d'accompagner sans jamais poser d'exigences inatteignables, mais en accompagnant l'usager dans la définition des objectifs à long terme et des objectifs intermédiaires qui y concourent. Cela peut passer par un temps d'accompagnement de la dépendance.

B. L'accompagnement de la dépendance

Il s'agit de proposer des aides permettant de pacifier la situation de l'usager, en faisant baisser la pression à consommer par un traitement de substitutions adapté, par exemple, lorsqu'il en existe, en proposant aussi d'emblée les aides sociales qui peuvent être nécessaires, sans faire du sevrage ou de la stabilisation de la consommation un préalable à ces aides. Il est d'autant plus facile de s'engager dans une démarche de soins que l'on retrouve une certaine assise sociale.

C. La pluridisciplinarité

La multiplicité des paramètres en œuvre dans l'installation et la poursuite d'une toxicomanie nécessite, comme nous l'avons dit, d'intervenir sur plusieurs axes. Aucun professionnel n'est compétant sur l'ensemble de ces axes. Cela nécessite donc le recours à la pluridisciplinarité, que ce soit dans le cadre d'un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) qui dispose d'un plateau technique complet et/ou dans le cadre d'un réseau de soins. Si l'intervention d'une seule compétence peut être pertinente à certain moment de la prise en charge, il est important que le professionnel concerné puisse néanmoins, chaque fois que nécessaire, avoir recours à des interventions complémentaires à la sienne.

Les pratiques de réseaux

Les réseaux sont des dispositifs promus par les autorités sanitaires publiques pour améliorer la coordination et la qualité de la prestation médicale, soit en direction d'une population particulière, soit en direction d'une pathologie spécifique (VIH, hépatites...). L'expérience de travail en réseau remonte à 1991 pour les médecins impliqués dans le suivi de patients atteints du VIH. L'objectif de ces réseaux était d'impliquer les médecins libéraux dans la prise en charge de patients atteints du VIH en les sensibilisant par des actions de formation. Dans ce cadre, certains médecins généralistes ont pu trouver un lieu d'expression des problèmes spécifiques liés aux difficultés de suivi des patients toxicomanes. La loi de 1996, portant réforme de l'hospitalisation publique et privée, a institué par la suite les dispositifs de réseaux de soins et recommandé leur création pour la prise en charge de certaines pathologies, populations et activités de soins. Présentés comme une étape importante de la régulation conjointe de l'offre et de la demande en matière de soins, les réseaux entendent promouvoir une gestion centrée sur le patient par une prise en charge globale de celui-ci [244]. Conçus comme des organisations coopératives et structurées au service du patient, ils poursuivent plusieurs objectifs : la continuité et la coordination des soins, l'orientation adéquate du patient, la formulation de réponses graduées aux besoins de santé. Les réseaux toxicomanie ont trouvé naturellement leur place dans ces dispositifs.

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

Il existe pourtant une grande unanimité pour considérer le "travail en réseau" comme la condition première de l'efficacité d'un traitement de substitution, d'autant plus si celui-ci, comme c'est spécialement le cas du Subutex™, est prescrit, délivré et dispensé en ambulatoire [245]. Il est également nécessaire *"tant pour assurer une continuité des soins que pour éviter le cloisonnement des interventions, la peur ou le sentiment d'impuissance que chacun peut ressentir ; le réseau permet aussi une meilleure information des différents intervenants"* [246].

Théoriquement, ces réseaux doivent impliquer tous les professionnels de santé concernés par le suivi des patients ainsi que le stipule le résumé officiel des caractéristiques (RCP) du Subutex™ dans un encadré intitulé "prescription" : *"La prise en charge thérapeutique globale est facilitée par une pratique en réseau comprenant les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et un centre hospitalier. Ces pratiques de collaboration sont notamment mises en œuvre au sein de réseaux ville-hôpital pour la prise en charge des usagers de drogues. Elles permettent d'articuler le suivi médical du patient avec un suivi psycho-social concomitant si nécessaire et de faciliter les relais de prise en charge, vers un centre spécialisé de soins aux toxicomanes, vers un centre hospitalier, vers un autre confrère. Enfin, elles permettront la mise en place de modalités de délivrance adaptées à chaque patient"*.

Mais cette notion de réseau recouvre des pratiques très diverses, et, ainsi que nous venons de le voir, malgré tous les conseils d'experts, toutes les recommandations, beaucoup de prescriptions s'effectuent en dehors de toute pratique de coopération réelle.

Le travail en réseau et les difficultés qu'il rencontre particulièrement pour la prise en charge de patients toxicomanes traités par substitution est un domaine d'expériences très disparates et évolutives encore peu exploré. Néanmoins, à partir des éléments dont nous disposons, il est possible de faire quelques constats généraux sur trois points : les divers acteurs et leurs niveaux d'implication, les points faibles et les points forts de leurs coopérations, et les divers modes de structuration choisis à l'intérieur des réseaux.

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

✓ Qui est impliqué ?

- De toute évidence, même si ce n'est pas un acteur décisionnaire, le pharmacien se trouve au centre du dispositif induit par la prescription. En 1998, l'enquête IMR a confirmé le haut niveau d'implication des pharmaciens d'officine puisque près de 60% y déclaraient délivrer des traitements de substitution. À partir d'une enquête réalisée en 1998 auprès des "comités départementaux de suivi des traitements de substitution", la DGS (Direction Générale de la Santé) estime à environ 10 000 le nombre d'officines impliquées dans un travail en réseau, soit plus de 4 sur 10.

- En comparaison, les médecins généralistes paraissent nettement moins mobilisés, même si certaines enquêtes font valoir une évolution positive entre 1992 et 1998. Le mouvement semble avoir du mal à s'étendre au-delà d'une minorité de militants et de convaincus, lesquels commencent d'ailleurs à exprimer une certaine lassitude. Les chiffres situent généralement la part de médecins prescripteurs (ce qui ne sous-tend pas forcément une réelle implication, mais au moins une acceptation de prescrire) entre 15 et 30% [247]. L'enquête APPROPOS réalisée par Harris Medical International sur commande du Laboratoire Schering Plough indique qu'en janvier 1998 près de 10 000 médecins prescrivaient du Subutex™ (soit seulement 1 généraliste sur 7 ou 8), dont la moitié pour 1 à 2 patients.

L'étude OFDT-EVAL (1998) est, elle, beaucoup plus optimiste en partant du constat que "*les deux tiers de l'échantillon (national de médecins généralistes) ont reçu au moins un toxicomane dans l'année écoulée*", mais elle ne précise pas ce qu'ont fait ces médecins et constate que cette proportion ne s'est pas accrue depuis la mise sur le marché de la BHD. Les auteurs signalent que, parmi les médecins interrogés, 10% semblent davantage formés et impliqués ce qui retentit sur leur pratique : "*engagement dans le suivi plus fréquent, prescription plus fréquente de produits de substitution, à posologie supérieure, à délivrance plus souvent fractionnée*". Ces médecins prendraient en charge 1 toxicomane sur 4 reçus en médecine de ville et près d'1 sur 2 parmi ceux qui sont sous substitution.

L'analyse des données de l'enquête APPROPOS [248] sur un panel de médecins prescripteurs montre clairement que l'implication des médecins et leurs "pratiques collaboratives" sont des notions essentielles pour l'efficacité du traitement.

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

- Les CSST, y compris ceux avec hébergement thérapeutique collectif (les "post-cures"), sont à présent ouverts en grande majorité à la prise en charge de patients sous traitements de substitution, comme l'a montré une enquête nationale menée par l'ANIT [249] (Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie). Mais leur place effective au sein des réseaux est variable : parfois déterminante dans sa constitution, parfois très marginale voire - mais c'est rare - inexistante. Cela dépend en grande partie du positionnement du centre et de sa capacité à offrir des services adaptés : certains ne prescrivent pas le Subutex™ pour ne s'attacher qu'à la dispensation de méthadone, d'autres proposent essentiellement un soutien aux généralistes qui prescrivent, d'autres au contraire ont développé une pratique propre de prescription de BHD, d'autres encore n'offrent que des services psychosociaux.

- Les travailleurs sociaux non spécialisés sont rarement très présents dans les réseaux et ne sont sollicités qu'au coup par coup.

Quant aux équipes de psychiatrie de secteur, elles apparaissent encore souvent réticentes et sont parfois exhortées de s'investir davantage dans ces prises en charge [250].

✓ Quels sont les points forts et les points faibles de la coopération entre ces acteurs ?

Dans de nombreux endroits, les réseaux constitués ont apporté un développement de collaborations jusque-là balbutiantes voire inexistantes. Mais les retombées pratiques ne sont pas toujours à la hauteur des objectifs.

- Comme l'écrivent des animateurs du "Réseau 25" en Franche-Comté, "la relation médecin-pharmacien est déterminante dans le suivi des patients, garantie d'un usage adéquat de la thérapeutique, dans le souci de respect des conditions de prescription et de délivrance" [246]. "La qualité du triangle relationnel patient-médecin-pharmacien" constitue aussi pour Gagnon une condition à la bonne prise en charge du patient [248]. Or nous avons vu que les coopérations entre médecins et pharmaciens laissent encore à désirer.

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

- La coopération avec les CSST est diversement développée. Selon l'enquête 200 MG, seulement 41% de ces médecins impliqués dans la prise en charge de toxicomanes déclarent collaborer "toujours-souvent" avec des CSST (47% ont ce type de collaboration avec les réseaux ville-hôpital). Dans l'enquête menée au sein des médecins généralistes d'un réseau ville-hôpital-toxicomanie du Vaucluse, les relations sont beaucoup plus fréquentes, mais dans l'étude de Gagnon et coll. (2000) [248], seulement 8 à 11% des médecins généralistes prescripteurs ont recours à un CSST.

Cela renvoie à la question de l'accompagnement psychosocial.

"Les relations (des médecins généralistes) avec les centres de soins spécialisés, très diverses selon les localités et les réseaux, restent difficiles et il semble que les deux secteurs se juxtaposent sans beaucoup d'échanges" écrit Martine Lalande, médecin généraliste de la région parisienne, dans une annexe au rapport de l'INSERM sur le Subutex® [251]. Chacun, il est vrai, peut se renvoyer le fait qu'il reçoit (pour partie) des patients déçus de l'autre...

- Les collaborations avec les services hospitaliers connaissent aussi des aléas, mais qui entrent dans le cadre général des relations entre la médecine de ville et l'hôpital.

- Quels sont les niveaux d'organisation des réseaux ?

"(...) Il reste un grand travail à accomplir en matière de réseau. (...) La cohésion de l'ensemble ne peut se faire sans un fonctionnement en réseau et l'adhésion au réseau ne peut apporter un plus aux différents acteurs que s'ils trouvent leur place propre " [252].

Là encore, les dispositifs mis en place sont extrêmement variables, allant de la création d'une association loi 1901 à la simple tenue de groupes cliniques informels. On peut tout de même remarquer que toutes les pratiques de réseau ont d'abord mis l'accent sur la formation. Signe que cette formation était absente dans le cursus normal ou même qu'il fallait déconstruire certains savoir-préjugés afin de pouvoir être en mesure de réaliser ce type de prise en charge.

Un autre axe de travail s'est orienté vers la constitution d'une "culture commune" (certains réseaux allant jusqu'à adopter une charte d'adhésion) qui a demandé un effort de connaissance et de reconnaissance mutuelle.

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

Un problème épineux souvent soulevé est celui de la transmission des informations entre partenaires du réseau. Cela paraît simple, mais est déjà difficile entre médecins et pharmaciens. Cela l'est encore davantage entre autres types de professionnels. Des réseaux comme Repsud 06 dans les Alpes-Maritimes ont mis en place un "carnet de liaison" mais ils sont peu nombreux.

Même si on peut le supposer, nous n'avons pas d'élément tangible permettant de vérifier si ces niveaux d'organisation jouent un rôle effectif dans la qualité et l'efficacité des prises en charge. Gagnon et coll. [248] suggèrent même que l'essentiel n'est pas d'être inscrit dans un réseau formel mais de développer une "pratique collaborative" avec ses partenaires, dans ou hors réseau.

D. La négociation

Souvent l'usager a une idée précise de ce qui lui convient, que ce soit d'être enfermé, ou de recevoir tel ou tel traitement à telle ou telle posologie. Il importe que le soignant ouvre alors un espace de négociation, c'est à dire qu'il fasse valoir d'autres points de vue ou d'autres possibilités que ce qui apparaissait comme la seule solution. C'est dans cet espace que peut se construire l'alliance thérapeutique qui va permettre au soignant de ne pas être que le simple prescripteur d'un médicament ou d'une intervention sociale, mais de s'ouvrir aux dialogues, de s'instaurer comme un partenaire dans une relation qui suppose de la parole, de l'échange, des choix et du lien. Cela peut prendre un certain temps.

E. Prendre le temps

Une addiction prend souvent du temps à se construire. L'accompagnement vers sa résolution en demande aussi. La « centration » de l'existence sur la consommation de produits psycho actifs modifie aussi leur rapport au temps : c'est le règne du présent et de l'immédiateté, la difficulté à différer, à s'inscrire dans une histoire, avec un passé et un avenir. Cela génère parfois des difficultés avec les soignants, liées au non-respect des rendez vous, à la demande de solutions immédiates. Il importe alors d'adapter, d'ajuster des plages de temps qui sont aussi des espaces de rencontres. Cela suppose aussi de distinguer plusieurs temporalités :

- Celle de l'urgence qui vise à donner des réponses immédiates aux problèmes les plus aigus, médicaux, psychologiques, ou sociaux.
- Celle de l'installation d'un accompagnement, de la stabilisation de la situation de la personne.
- Celle des objectifs que l'on se donne et des moyens pour les atteindre.

Le plus souvent, ces différents temps s'interpénètrent, des situations d'urgence surviennent au décours de la prise en charge, des objectifs doivent être réévalués, modifiés, adaptés au cheminement de l'utilisateur. Il est important de repérer ces temps, d'accepter la difficulté pour certains de se stabiliser et de construire avec les soignants une relation durable, d'accepter que les aléas de la vie bouleversent les trajectoires de chacun. Il s'agit aussi de structurer progressivement ces temps. Cette structuration de la prise en charge fait échos à une réorganisation du rapport au temps de l'utilisateur, afin que ce temps soit de plus en plus partageable avec d'autres. S'organiser dans le temps, c'est déjà commencer à prendre un peu de distance avec le fatras d'une existence gouvernée par le rythme des effets des substances.

F. Prendre de la distance

Les temps qui se structurent sont indissociables des espaces qui leur sont liés : il s'agit d'instaurer d'abord un écart, puis une distance, non seulement avec les produits, mais aussi avec les lieux et les circonstances qui déclenchent les désirs de consommation. La prise de distance peut être géographique (parfois l'éloignement des lieux de consommation est profitable à l'utilisateur, tant ils sont associés aux drogues et à leurs effets), mais il peut aussi d'agir d'une mise à distance de comportement également associée aux usages. On voit que cet écart n'est pas que géographique, c'est aussi restaurer la possibilité d'une pensée réflexive, de mettre des mots sur des actes et leur enchaînement, se donner les outils de pensée pour circonscrire les usages et réduire la part qu'ils occupent dans la vie de l'utilisateur. C'est pouvoir se définir autrement que par un « je suis un toxicomane ».

Pour soutenir ces évolutions, il est alors utile de définir un cadre.

G. Le cadre et le contrat de soins

Le cadre se constitue d'un espace, d'un temps et d'un contrat qui indique comment articuler l'espace, le temps, le projet de la personne, les moyens qui lui sont proposés. Il définit les modalités de la rencontre, par des horaires d'ouverture, des rendez vous, des rythmes. L'espace peut donc varier, supporter des règlements différents, être habité différemment par ceux qui y travaillent (éducateurs, accompagnants, thérapeutes), selon la forme qu'il prend : boutique, centre d'accueil, post-cure, appartement thérapeutique. Le temps est lui aussi variable. C'est une difficulté du cadre de rendre en compte ces différentes temporalités, et c'est au professionnel de préciser à quelle temporalité le cadre se réfère : elle peut être différente selon qu'il s'agit d'un hébergement, d'une hospitalisation ou d'un centre ambulatoire...

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

Quant au contrat, qui prescrit l'utilisation de l'espace dans le temps, il y en a toujours un, explicite ou implicite, et mieux vaut qu'il soit explicite et qu'il réponde réellement à la définition du contrat. Or nombre de contrats portent sur la non consommation durant la prise en charge, quand justement c'est parce que des usagers ne peuvent maîtriser celle-ci qu'ils viennent chercher une aide : si le contrat peut porter sur des objectifs, sur l'utilisation de moyens, il y a une certaine perversion à le faire porter sur le résultat attendu, mettant ainsi d'emblée l'utilisateur dans la faute et la culpabilité de ne pouvoir le respecter. En outre, un contrat suppose deux parties, et il doit préciser ce à quoi doit s'engager l'utilisateur, mais aussi, ce à quoi s'engage le service.

Enfin, s'il est important de poser un cadre, élément de repère pour les usagers comme pour les professionnels, rappelons qu'il vise à servir de support à la relation, et non à filtrer l'accès aux soins. Il ne peut donc s'agir d'un instrument figé dans un contrat, mais il doit receler les conditions de sa souplesse, de ces aménagements, procéder donc d'une certaine démocratie.

Quatrième partie : PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

Finalement, la prise en charge d'usagers de drogues ne peut donc se résumer à un abord médical, psychologique, ou social. Il s'agit de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs tels qu'ils sont imbriqués pour chacune des personnes prises en charge. Il convient aussi de se garder des dogmes, idéologies et croyances, en prenant en compte tout au long du traitement les attentes et les objectifs de l'utilisateur lui-même. Ce n'est qu'en respectant ces quelques principes que l'on pourra espérer offrir des traitements permettant à des personnes qui ont perdu la liberté de s'abstenir, de retrouver le pouvoir d'agir sur leur existence et de retrouver un rapport au monde satisfaisant pour elles.

CONCLUSION

Loin du « vice » évoqué naguère à propos de l'usage de drogues, l'**addiction** est bel et bien une **maladie chronique**. Les recherches récentes révèlent que la cocaïne, le tabac, l'héroïne ou l'alcool modifie durablement l'organisation du cortex. Le circuit de la récompense, à l'origine de l'état de plaisir, est endommagé, et un état de mal-être permanent s'installe. Mais surtout, les zones impliquées dans la prise de décisions et dans l'exécution de celles-ci sont atteintes : il devient alors de plus en plus difficile de contrôler la consommation, qui devient compulsive. Les études entreprises montrent des analogies entre les addictions comportementales et les addictions aux produits.

L'addiction est désormais une pathologie reconnue ce qui justifie, de ce fait, l'emploi de médicaments. Cependant, à l'heure actuelle, peu disposent d'une AMM dans cette indication ce qui justifie l'importance de la recherche. En effet, les différentes voies de neurotransmission impliquées dans l'induction ou l'expression des comportements addictifs sont à l'étude et de nombreuses molécules interagissant avec ces voies sont en cours de développement.

Cependant, il ne faut en aucun cas traiter l'addiction en se limitant à un simple traitement médicamenteux. En effet, c'est un des traitements mais pas le seul car la pathologie est complexe : c'est une pathologie somatique nécessitant un traitement symptomatique avec une pathologie psychiatrique souvent inscrite (trouble de l'humeur dans plus de 50% des cas) mais elle est également environnementale avec le réseau social qui est défaillant ce qui implique un travail sur la resocialisation. Par conséquent, une prise en charge globale **médico-psycho-socio-éducative** dans le cadre d'une pratique de réseau serait « idéale ».

GLOSSAIRE

Drogues :

Dans le langage courant, terme qui désigne les stupéfiants classés parmi les substances illicites et par extension les médicaments en général du fait de la conjonction de leurs effets bénéfiques recherchés et de leurs effets indésirables.

Dans le champ de l'addictologie, ce terme est devenu obsolète au profit de celui de « substances psycho-actives », qu'elles soient illicites ou licites, en incluant les médicaments psychotropes et les MSO ; une substance psycho-active se caractérise par 3 effets indissociables : modification des perceptions et des états de conscience (effet psycho-actif), capacité d'induire une pharmacodépendance (effet addictogène) et capacité d'induire des dommages immédiats et/ou différés (nocivité et toxicité).

Usage – Abus – Toxicomanie - Dépendance - Addiction

Ces termes sont utilisés dans le langage courant et le langage médical et scientifique avec des acceptions différentes.

1. Dans le langage courant et notamment celui des consommateurs de produits illicites

Usage est un terme généralement utilisé par les consommateurs de substances psycho-actives illicites pour désigner leur consommation quand elle est considérée, à tort ou à raison, comme non problématique.

Abus qualifie généralement un usage qui apparaît excessif soit par son intensité, soit par sa durée, soit par les deux, et tend de ce fait à être problématique.

GLOSSAIRE

Toxicomanie désigne la consommation de substances psycho-actives quand elle est devenue habituelle et considérée comme plus ou moins problématique.

Dépendance est un synonyme de toxicomanie, son caractère problématique tenant à la reconnaissance par le consommateur de son incapacité à modifier son comportement de consommation.

2. En addictologie

On distingue actuellement 3 catégories de comportement de consommation de substances psycho-actives : le non-usage, l'usage et le mésusage.

Non-usage : toute conduite à l'égard d'une substance psycho-active caractérisée par une absence de consommation.

Usage : consommation d'une substance psycho-active caractérisée par l'absence de risque(s), de dommages et de dépendance.

Mésusage : consommation d'une ou plusieurs substances psycho-actives caractérisée par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance ; cette catégorie se décline en 3 sous-catégories :

- l'usage à risque : consommation d'une substance psycho-active caractérisée par l'existence de risques et l'absence de dépendance et de dommages
- l'usage nocif : consommation d'une substance psycho-active caractérisée par l'existence de dommages et l'absence de dépendance
- l'usage avec dépendance : consommation d'une substance psycho-active caractérisée par l'existence d'une dépendance : perte de la maîtrise de la consommation, quels que soient la fréquence et le niveau de la consommation, et qu'il existe ou non des dommages.

GLOSSAIRE

Abus : terme qui n'apparaît pas en tant que tel dans cette catégorisation pragmatique. Il est défini par le DSM-IV corrélativement à la dépendance à une substance et peut être situé comme un usage nocif tout en pouvant à la fois être considéré comme une forme prodromique de la dépendance.

Toxicomanie : terme qui désigne l'ensemble des comportements de consommation de substances psycho-actives illicites ou détournées de leur usage licite entraînant un usage à risque, un usage nocif ou une dépendance avérée. Il renvoie aux pratiques des usagers de drogues illicites. En raison de ses acceptions multiples et équivoques, ce terme est à éviter, notamment pour désigner la dépendance aux opiacés qui n'est qu'une des facettes de ce fait social.

Dépendance à une substance : terme qui désigne une pathologie classée parmi les troubles mentaux et du comportement dans les classifications internationales qui en précisent les critères diagnostiques (CIM-10 de l'OMS en 1992 et DSM-IV de l'American Psychiatric Association en 1994).

Pharmacodépendance : selon l'OMS en 1969, état psychique et quelquefois aussi physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament (ou drogue), se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion (besoin) à prendre le médicament (ou la drogue) de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs médicaments.

Addiction : C'est dans les pays anglo-saxons que le terme d'addiction apparaît initialement en psychiatrie, désignant les toxicomanes. De son usage initial, son utilisation va progressivement s'étendre à d'autres catégories cliniques qui, pour certaines présentent des similitudes, notamment au niveau comportemental. Néanmoins, entendu dans son sens le plus couramment employé, il recouvre les comportements d'utilisation pathologique de substances telles que les drogues, les médicaments et l'alcool.

Goodman a proposé en 1990 une définition opératoire dans une forme calquée sur celle utilisée pour le diagnostic des troubles mentaux dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4).

GLOSSAIRE

En résumé, pour être le plus clair possible, l'addiction se caractérise par :

- l'impossibilité répétée de contrôler un comportement
- la poursuite d'un comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives.

Ce comportement vise à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne.

Usager de drogues : terme qui désigne le consommateur de substances psycho-actives illicites ou détournées de leur emploi licite. Ce terme est utilisé dans ce sens large par les usagers eux-mêmes, les professionnels de l'addictologie précisant que ces consommateurs constituent une population hétérogène qui compte à la fois des usagers non-dépendants et des personnes dépendantes (qu'elles le reconnaissent ou non).

Personne dépendante des opiacés : personne dont le comportement de consommation de substances opiacés relève de la catégorie de l'usage avec dépendance et/ou du diagnostic de dépendance à une substance du DSM-IV et/ou qui répond entièrement aux critères de A. Goodman.

Sevrage : au sens addictologique, ce terme désigne l'arrêt prévu ou accidentel chez une personne dépendante de sa consommation d'une ou plusieurs substances psycho-actives. Cet arrêt est susceptible d'induire un syndrome de manque ou de sevrage qui nécessite des soins médicalisés. Ce syndrome constitue un des signes cliniques de la pharmacodépendance, sans pour autant

GLOSSAIRE

constituer un signe nécessaire ou suffisant. Le sevrage peut s'intégrer dans une stratégie thérapeutique de prise en charge de la pharmacodépendance du sujet.

Dans le champ de la dépendance aux opiacés, le terme sevrage a 2 acceptions :

- le sens traditionnel qui désigne l'arrêt de toute prise d'opiacés, y compris de MSO
- le sens actuel qui désigne l'arrêt de toute prise d'opiacés illicites, en s'accommodant du maintien de la dépendance aux opiacés au moyen des MSO

Abstinence : au sens addictologique, l'abstinence désigne l'absence de consommation (le « non-usage ») d'une substance psycho-active qui suit pendant une durée significative une période de pharmacodépendance à cette substance (> 12 mois dans le DSM-IV).

Dans le champ de la dépendance aux opiacés, le terme abstinence répond également à 2 acceptions :

- le sens traditionnel qui désigne le non-usage significativement durable voire définitif de toute prise d'opiacés, y compris de MSO ;
- le sens actuel qui désigne le non-usage significativement durable de toute prise d'opiacés illicites, en s'accommodant du maintien de la dépendance aux opiacés au moyen des MSO.

L'abstinence dans ces deux acceptions correspond à la résolution de la pharmacodépendance sans pouvoir pour autant être confondue avec la résolution ou « guérison » de la problématique addictive, ce qui rend compte des phénomènes observés de compensation et de transferts de dépendances à d'autres substances psycho-actives et/ou à des conduites addictives non pharmacologiques.

GLOSSAIRE

Substitution : terme qui désigne l'opération de « mettre quelqu'un ou quelque chose à la place d'un autre », la question restant ouverte de savoir si c'est ou non avec le même effet. Dans le champ de la dépendance aux opiacés, ce terme apparaît équivoque du fait qu'il désigne deux modes différents d'implication thérapeutique :

- la substitution « vraie » qui se propose de remplacer la substance opiacée par une autre aux effets strictement identiques et à la nocivité réduite avec l'objectif d'intervenir sur les dommages induits par la dépendance sans modifier celle-ci et en s'en accommodant ; pour que cette intervention soit acceptable, il est nécessaire que lors de la prise du traitement le patient ressente les mêmes effets qu'avec la substance opiacée dont il est dépendant. La voie d'administration utilisée peut être la même que pour la substance de dépendance mais pas nécessairement. Ces traitements réduisent aussi de façon quasi immédiate les symptômes de sevrage mais l'effet renforçant maintient parallèlement le comportement de dépendance. Les bénéfices attendus de cette intervention concernent les conséquences médicales et sociales : par exemple, utilisation de substance « propre », interventions d'information et d'éducation favorisant l'apprentissage de modalités d'usage plus sûres, diminution de la délinquance ;

-la substitution « thérapeutique » qui cherche à modifier, à la demande du dépendant, son comportement de dépendance et les contraintes qu'il induit en intervenant sur l'un des mécanismes de pérennisation de la dépendance : le besoin de consommer sous tendu par les effets renforçateurs des expériences antérieures. Dans ce but, le MSO doit idéalement ne présenter aucun effet renforçant perceptible lors de la prise, ce qui va distinguer le traitement d'une prise d'opiacés illicites. Cette modalité du traitement suppose la collaboration active de la personne dépendante et parfois un temps préalable pour son émergence durant lequel peut être envisagée une substitution vraie.

L'ambiguïté du terme substitution voire la confusion des objectifs de l'intervention qu'il désigne tient au fait que des substances actives de classes pharmacologiques identiques disponibles sous des formes galéniques différentes peuvent être utilisées pour chaque modalité. Si l'effet renforçant de ces substances est très différent selon la substance et sa forme galénique, l'information donnée au patient et ses attentes réelles vont déterminer en partie l'usage qu'il va faire d'un MSO.

GLOSSAIRE

L'ambiguïté tient également au fait que la substitution peut aussi être utilisée pour compenser ou masquer les signes de sevrage alors que les dosages suffisants pour ce but ne sont pas suffisants pour réduire l'envie et le besoin de consommer.

Cadre du traitement

Sous cette notion, les auteurs évoquent les items suivants :

- les lieux de prescriptions et les types de services rendus ;
- la forme du suivi médical ;
- le mode d'administration du traitement ;
- la question de la posologie ;
- le recours à l'accompagnement psychologique ;
- le niveau de contrainte qui mesure soit la présence d'une obligation de soin, soit un contrôle urinaire des consommations.

LISTE DES ABREVIATIONS

Δ9-THC : Δ9-Tetrahydrocannabinol

5-HT: 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

AC: Abstinence continue

ACTH: Adrenocorticotrophie hormone

AEA: Arachidonoyléthanolamide

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA: Acide Aminométhylphosphonique

ANIT: Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie

AP-HP: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

ASUD: Auto-support des usagers de drogues

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATV: Aire tegmentale ventrale

AVK: Anti-vitamine K

BHD: Buprénorphine haut dosage

CBI: Récepteurs de cannabinoïdes

CEIP: Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CH: Centre hospitalier

CIM 10: Classification internationale des maladies 10^{ème} révision

CO: Monoxyde de carbone

CRE: Cyclic-AMP response-element

CREB: Cyclic-AMP response-element-binding protein

CRF: Corticotropin releasing factor

CSAPA: Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CSST: Centre spécialisé de soins aux toxicomanes

D1, D3...: Récepteur dopaminergique de type 1, 3...

DGS: Direction Générale de la Santé

DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4

GABA: Acide γ -aminobutyrique

GR: Glucocorticoid receptor

HPA: Axe hypothalamo-hypophysaire

IC: Indice de confiance

Ig: Immunoglobuline

INR: International Normalized Ratio

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRS: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Ki: Constante de dissociation

M5: Récepteur muscarinique de sous-type 5

MBDB: N-méthyl-benzo-dioxazolylbutanamine

MDA: 3,4-méthylènedioxyamphétamine

MDEA: 3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine

MDMA: 3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine

MAO: Monoamine oxydase

mGLUR: Metabotropic glutamate receptor

MPEP: 2-méthyl-6-(phényléthynyl)-pyridine

MSO: Médicaments de substitution aux opiacés

NACHR: Nicotinic acetylcholine receptor

NMDA: N-méthyl-D-aspartate

NO: Oxyde nitrique

OFDT: Observatoire français des drogues et toxicomanies

OMS: Organisation mondiale de la santé

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes ou détournés de leur utilisation médicamenteuse

PKA: Protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique

RCP: Résumé des caractéristiques du produit

RR: Risque relatif

SNC: Système nerveux central

SSNN: Syndrome de sevrage néonatal

TAC-4S: Taux d'arrêt continu sur 4 semaines

TREND : Tendances récentes et nouvelles drogues

TSO: Traitement de substitution des opiacés

VHB: Virus de l'hépatite B

VHC: Virus de l'hépatite C

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

INDEX

A

Abstinence..... 31, 34, 46, 50, 56, 69, 79, 82, 83, 86, 87, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 137, 143, 154, 170
Abus 19, 20, 21, 31, 39, 56, 90, 123, 136, 139, 141
Acamprosate 99, 100, 101, 103, 104
Accompagnement..... 74, 151, 154, 155, 159, 161, 172, 174
Addict 25, 30, 33
Addiction 13, 16, 17, 18, 19, 25, 30, 33, 41, 48, 49, 66, 139, 144, 145, 150, 152, 161, 165, 166, 168, 169, 179, 180, 192, 201
Addictive 13, 16, 17, 18, 19, 28, 34, 35, 109, 139, 146, 147, 170
Aire tegmentale ventrale 26, 43, 44, 48, 141, 145, 173
Alcool 13, 17, 18, 19, 20, 33, 43, 44, 45, 46, 86, 87, 94, 96, 99, 101, 102, 107, 111, 112, 120, 121, 123, 126, 128, 133, 139, 141, 143, 144, 145, 146, 165, 168
Alcoolisme 19, 22
Amphétamine..... 28, 35, 52, 59, 62, 66, 141, 144
Anhédonie 37, 46
Antabuse..... 96, 107, 120

B

Buprénorphine .105, 106, 108, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 134, 157, 158, 173
Bupropion..... 76, 79, 80, 82, 83, 192

C

Cannabinoïde 41, 44, 55, 145, 173
Cannabis 35, 55, 123, 201
Cocaïne 52
Cocaïne 28, 33, 35, 52, 53, 107, 132, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 165
Comportement..... 13, 16, 18, 19, 20, 21, 25, 33, 43, 45, 46, 53, 83, 86, 98, 135, 136, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 162, 167, 168, 169, 171
Consommation 13, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 30, 31, 34, 41, 43, 44, 45, 52, 55, 70, 72, 77, 78, 86, 96, 102, 108, 119, 121, 126, 127, 128, 132, 133, 136, 139, 141, 142, 146, 150, 152, 153, 154, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 172
Craving 22, 42, 70, 75, 79, 100, 102, 103, 121, 141, 142, 144, 192

D

Dépendance ... 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 26, 28, 31, 32, 33, 35, 42, 43, 44, 48, 49, 50, 55, 69, 71, 72, 74, 75, 77, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 101, 102, 103, 107, 114, 115, 117, 126, 137, 139, 142, 144, 145, 150, 153, 154, 167, 168, 169, 170, 171, 201
Disulfirame 96, 97, 98
Dopamine 26, 28, 33, 35, 36, 37, 45, 46, 48, 52, 53, 55, 59, 61, 62, 65, 66, 79, 139, 140, 141, 142, 145
Down-régulation 141, 143
Drogue 13, 14, 18, 19, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 43, 50, 52, 53, 59, 65, 99, 105, 111, 112, 128, 132, 133, 141, 143, 145, 146, 147, 150, 152, 153, 154, 156, 162, 164, 165, 168, 169, 173, 175, 201

E

ecstasy 61, 62, 64, 65, 66, 174
Ecstasy 28, 61
Endorphine 40, 48, 102

G

GABA 36, 43, 45, 48, 99, 142, 174
Glutamate 36, 45, 59, 99, 143, 174
Grossesse 20, 85, 126

H

Héroïne 35, 94, 107, 111, 115, 117, 121, 131, 132, 137, 139, 142, 145, 146, 165

M

Manque 23, 33, 50, 52, 70, 72, 75, 77, 78, 81, 83, 99, 105, 111, 116, 117, 121, 122, 123, 124, 125, 169
Médecin 85, 87, 97, 104, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 120, 121, 133, 136, 137, 138, 155, 156, 157, 158, 159, 160
Médical 21, 75, 107, 108, 109, 111, 112, 114, 127, 128, 130, 132, 133, 136, 137, 152, 155, 156, 164, 166, 172
Médicament 14, 19, 69, 85, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 99, 101, 104, 105, 107, 111, 114, 119, 120, 123, 125, 127, 131, 133, 138, 160, 165, 166, 168
Médicament de substitution 111, 121, 126, 166, 170, 171, 175
Mésolimbique 26, 32, 43, 45, 52, 55, 56, 81, 139
Méthadone 92, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 117, 118, 119, 121, 123, 124, 125, 126, 128, 158
Motivation 30, 77, 131

N

Naltrexone 99, 102, 103, 104, 137
Nicotine 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 44, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 81, 139, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 192, 193
Noyau accumbens 26, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 43, 44, 46, 48, 52, 55, 66, 139, 140, 141, 143, 144, 145

O

Opiacé 41, 44, 48, 49, 53, 61, 62, 102, 105, 107, 108, 109, 111, 114, 115, 116, 117, 121, 122, 123, 126, 128, 132, 137, 144, 145, 168, 169, 170, 171, 175
Opioïde 28, 33, 44, 48, 53, 56, 102

P

Pharmacien 104, 108, 112, 113, 122, 124, 136, 138, 156, 157, 158, 160
Plaisir 14, 16, 19, 22, 25, 26, 28, 30, 41, 46, 48, 52, 107, 141, 165, 169
Psychologique 17, 20, 30, 73, 74, 97, 98, 107, 109, 111, 112, 114, 150, 152, 164, 172

R

Rechute 32, 33, 34, 42, 44, 46, 75, 96, 102, 103, 137, 141, 142, 144, 146, 147, 152

Récompense.....	25, 26, 28, 30, 33, 41, 44, 52, 56, 81, 165
Renforçant.....	26, 33, 39, 40, 43, 44, 55, 69, 99, 140, 141, 142, 146, 171
Renforcement.....	26, 28, 30, 32, 45, 46, 49, 81, 83, 102, 105, 126, 139, 141
Réseau.....	59, 112, 113, 130, 131, 132, 136, 155, 156, 157, 158, 159, 160

S

Sérotonine.....	35, 40, 46, 52, 59, 61, 62, 65, 79, 120, 123, 141, 173, 174
Sevrage.....	22, 23, 30, 31, 33, 37, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 49, 55, 56, 69, 71, 73, 74, 77, 79, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 101, 104, 107, 110, 116, 125, 126, 137, 141, 143, 144, 145, 146, 154, 169, 170, 171, 172, 175
Social.....	18, 86, 105, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 136, 150, 153, 154, 156, 160, 164, 165, 168
Stress.....	25, 28, 31, 32, 34, 41, 48, 146, 179
Substance.....	13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 28, 36, 39, 55, 65, 66, 72, 94, 121, 125, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 150, 152, 153, 161, 166, 167, 168, 169, 170, 171
Substitution.....	73, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 115, 117, 118, 121, 126, 127, 128, 129, 131, 133, 136, 152, 154, 156, 157, 158, 171, 172, 175

T

Tabac.....	13, 17, 18, 19, 37, 39, 41, 42, 69, 71, 77, 79, 126, 133, 144, 165
Tabagisme.....	69, 77, 78, 81, 83, 144, 145
Tolérance.....	23, 45, 50, 73, 75, 78, 92, 94, 100, 101, 104, 115, 116, 117, 123, 129, 138, 168
Toxicomanie.....	16, 19, 35, 66, 107, 114, 129, 137, 155, 159, 167, 175, 201
Traitement.....	41, 48, 49, 50, 70, 73, 74, 75, 76, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 94, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 131, 133, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 147, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 160, 164, 165, 171, 172
Traitement de substitution.....	121, 125, 126, 175

U

Up-régulation.....	49
--------------------	----

V

Varéclique.....	81, 82, 83, 84, 85
-----------------	--------------------

BIBLIOGRAPHIE

Avertissement: Nous avons classé les références bibliographiques selon le système VANCOUVER. Les références sont numérotées par ordre d'apparition dans le texte, sans se soucier de l'alphabet. Lorsqu'une référence est citée plusieurs fois, elle garde la même numérotation.

- [1]. GOODMAN A. Addiction: definition and implication. *Br J Addict*, 1990, 85, 1403-1408
- [2]. DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} éd. Trad. Paris, Masson, 1996
- [3]. Classification internationale des maladies, 10^{ème} éd. Paris, Masson, 1993
- [4]. LE POAL M, SIMON H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: fonctionnal and regulatory roles. *Physiol Rev*, 1991, 71: 155-234.
- [5]. KOOB GF, LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24: 97-129.
- [6]. KOOB GF, LE MOAL M. Drug addiction and allostasis. In: J Schulkin. Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation. New York, Cambridge University Press, 2004: 150-163.
- [7]. PIAZZA PV, LE MOAL M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1996, 36: 359-378.
- [8]. PIAZZA PV, LE MOAL M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19: 67-74.
- [9]. KOOB GF, LE MOAL M. *Annu. Rev. psychol*, 2008, 59, 29.
- [10]. BALER RD, VOLKOW ND. *Trends in Molec. Med.* 2006, 12, 559.
- [11]. JENTCH JD, TAYLOR JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behaviour by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 2003, 168: 44-56.
- [12]. GOLDSTEIN RZ, VOLKOW ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am Psychiatry*, 2002, 159: 1642-1652.

- [13]. SEE RE, FUCHS RA, LEDFORD CC, McLAUGHLIN J. Drug addiction, relapse, and the amygdale. In P Shinnick-Gallagher, A Pitkane, A Shekhar, L Cahill. Annals of the New York Academy of Sciences. New York, New York Academy of Sciences, 2003: 294-307.
- [14]. KALIVAS PW, McFARLAND K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behaviour. *Psychopharmacology*, 2003, 168: 97-129.
- [15]. SHAHAM Y, SHALEV U, LU L et al. The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology*, 2003, 168: 3-20.
- [16]. IMPERATO A, DI CHIARA G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, 239 : 219-228
- [17]. DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85 : 5274-5278
- [18]. SCHILSTROM B, SVENSSON HM, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat : putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1998b, 85 : 1005-1009
- [19]. PIDOPLICHKO VI, DEBIASI M, WILLIAMS JT, DANI JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997, 390 : 401-404
- [20]. DANI JA, RADCLIFFE KA, PIDOPLICHKO VI. Variations in desensitization of nicotinic acetylcholine receptors from hippocampus and midbrain dopamine areas. *Eur J Pharmacol* 2000, 393 : 31-38
- [21]. MANSVELDER HD, KEATH JR, MCGEHEE DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002, 33 : 905-919
- [22]. MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000, 27 : 349-357
- [23]. SCHIFFER WK, GERASIMOV MR, MARSTELLER DA, GEIGER J, BARNETT C et coll. Topiramate selectively attenuates nicotine-induced increases in monoamine release. *Synapse* 2001, 42 : 196-198
- [24]. BUISSON B, BERTRAND D. Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002, 23 : 130-136

- [25]. PERRY DC, DAVILA-GARCIA MI, STOCKMEIER CA, KELLAR KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 289 : 1545-1552
- [26]. BUISSON B, BERTRAND D. Chronic exposure to nicotine upregulates the human (alpha)4((beta)2 nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurosci* 2001, 21 : 1819-1829
- [27]. MITCHELL SN, GRIGORYAN GA, SMITH KM, JOSEPH MH, SINDEN J, GRAY JA. Induction of tyrosine hydroxylase by single dose of nicotine is followed by increases in noradrenergic function in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 1991, 4 (Suppl) : 3324
- [28]. SMITH KM, MITCHELL SN, JOSEPH MH. Effects of chronic and subchronic nicotine on tyrosine hydroxylase activity in noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat brain. *J Neurochem* 1991, 5 : 1750-1756
- [29]. OLPE HR, JONES RS, STEINMANN MW. The locus coeruleus : actions of psychoactive drugs. *Experientia* 1983, 39 : 242-249
- [30]. SVENSSON TH. Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain : putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology (Berl)* 1987, 92 : 1-7
- [31]. DARRACQ L, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Importance of the noradrenalin-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* 1998, 18 : 2729-2739
- [32]. DROUIN C, DARRACQ L, TROVERO F, BLANC G, GLOWINSKI J, et coll. Alpha1 adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci* 2002, 22 : 2873-2884
- [33]. WONNACOTT S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997, 20 : 92-98
- [34]. CARBONI E, ACQUAS E, LEONE P, DI CHIARA G. 5-HT3 receptor antagonists block morphine- and nicotine- but not amphetamine-induced reward. *Psychopharmacology (Berl)* 1989, 97 : 175-178
- [35]. COSTALL B, JONES BJ, KELLY ME, NAYLOR RJ, ONAIVI ES, TYERS MB. Ondansetron inhibits a behavioural consequence of withdrawing from drugs of abuse. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 36 : 97-104
- [36]. RASMUSSEN K, CZACHURA JF. Nicotine withdrawal leads to increased sensitivity of serotonergic neurons to the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, 133 : 343-346

- [37]. GROTTICK AJ, CORRIGALL WA, HIGGINS GA. Activation of 5-HT(2C) receptors reduces the locomotor and rewarding effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 2001, 157 : 292-298
- [38]. MATTA SG, FU Y, VALENTINE JD, SHARP BM. Response of the hypothalamo-pituitaryadrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1998, 23 : 103-113
- [39]. POMERLEAU OF. Endogenous opioids and smoking : a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology* 1998, 23 : 115-130
- [40]. WILKINS JN, CARLSON HE, VAN VUNAKIS H, HILL MA, GRITZ E, JARVIK ME. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 198, 78 : 305-308
- [41]. SEYLER LE, FERTIG JB, POMERLEAU OF, HUNT D, PARKER K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci* 1984, 34 : 57-65
- [42]. DHATT RK, GUDEHITHLU KP, WEMLINGER TA, TEJWANI GA, NEFF NH et coll. Preproenkephalin mRNA and methionine-enkephalin content are increased in mouse striatum after treatment with nicotine. *J Neurochem* 1995, 64 : 1878-1883
- [43]. HOUDI AA, DASGUPTA R, KINDY MS. Effect of nicotine use and withdrawal on brain preproenkephalin A mRNA. *Brain Res* 1998, 799 : 257-263
- [44]. KARRAS A, KANE JM. Naloxone reduces cigarette smoking. *Life Sci* 1980, 27 : 1541-1545
- [45]. WEWERS ME, DHATT R, TEJWANI GA. Naltrexone administration affects ad libitum smoking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, 140 : 185-190
- [46]. COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopaminereleasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, 13 : 451-463
- [47]. GONZALEZ S, GRAZIA CASCIIO M, FERNANDEZ-RUIZ J, FEZZA F, DI MARZO V, RAMOS JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002, 954 : 73-81
- [48]. VLEEMING W, RAMBALI B, OPPERHUIZEN A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002, 4 : 341-348
- [49]. MALIN DH. Nicotine dependence : studies with a laboratory model. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, 70 : 551-559
- [50]. PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, 288 : 1260-1264

- [51]. PICKWORTH WB, FANT RV, NELSON RA, ROHRER MS, HENNINGFIELD JE. Pharmacodynamic effects of new de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res* 1999, 1 : 357-364
- [52]. ORELAND L, FOWLER CJ, SCHALLING D. Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci* 1981, 29 : 2511-2518
- [53]. YU PH, BOULTON AA. Irreversible inhibition of monoamine oxidase by some components of cigarette smoke. *Life Sci* 1987, 41 : 675-682
- [54]. BERLIN I, SAID S, SPREUX-VARQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY JM, PUECH AJ. Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 1995, 38 : 756-761
- [55]. FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature* 1996, 379 : 733-736
- [56]. CARR LA, BASHAM, JK. Effects of tobacco smoke constituents on MPTP-induced toxicity and monoamine oxidase activity in the mouse brain. *Life Sci* 1991, 48 : 1173-1177
- [57]. UEBELHACK R, FRANKE L, SCHEWE HJ. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyroneenriched extract from *Piper methysticum foster* (kava-kava). *Pharmacopsychiatry* 1998, 31 : 187-192
- [58]. ROMMELSPACHER H, MEIER-HENCO M, SMOLKA M, KLOFT C. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamine oxidase B in platelets. *Eur J Pharmacol* 2002, 441 : 115-125
- [59]. MACDONALD RL, OLSEN RW. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994, 17 : 569-602
- [60]. YEH HH, GRIGORENKO EV. Deciphering the native GABAA receptor : is there hope ? *J Neurosci Res* 1995, 41 : 567-571
- [61]. GROBIN AC, MATTHEWS DB, DEVAUD LL, MORROW AL. The Role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology* 1998, 139 : 2-19
- [62]. GROBIN AC, FRITSCHY JM, MORROW AL. Chronic ethanol administration alters immunoreactivity for GABA(A) receptor subunits in rat cortex in a region-specific manner. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, 24 : 1137-1144
- [63]. DAVIS M. Neurobiology of fear responses : the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, 9 : 382-402

- [64]. DEVAUD LL, FRITSCHY JM, SIEGHART W, MORROW AL. Bidirectional alterations of GABA(A) receptor subunit peptide levels in rat cortex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Neurochem* 1997, 69 : 126-130
- [65]. MATTHEWS DB, DEVAUD LL, FRITSCHY JM, SIEGHART W, MORROW AL. Differential regulation of GABA(A) receptor gene expression by ethanol in the rat hippocampus versus cerebral cortex. *J Neurochem* 1998, 70 : 1160-1166
- [66]. PAPADEAS S, GROBIN AC, MORROW AL. Chronic ethanol consumption differentially alters GABA(A) receptor alpha1 and alpha4 subunit peptide expression and GABA(A) receptor-mediated 36 Cl^- uptake in mesocorticolimbic regions of rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25 : 1270-1275
- [67]. FRITSCHY JM, BENKE D, MERTENS S, OERTEL WH, BACHI T, MOHLER H. Five subtypes of type A gamma-aminobutyric acid receptors identified in neurons by double and triple immunofluorescence staining with subunit-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89 : 6726-6730
- [68]. ZHANG L, RUBINOW DR, MA W, MARKS JM, FELDMAN AN et coll. GABA receptor subunit mRNA expression in brain of conflict, yoked control and control rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, 58 : 16-26
- [69]. ROBERTS AJ, COLE M, KOOB GF. Intra-amygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, 20 : 1289-1298
- [70]. ROBERTS AJ, KOOB GF. The Neurobiology of addiction. *Alcohol Health ResWorld* 1997, 21 : 101-106
- [71]. JARJOUR S, BAI L, GIANOULAKIS C et al. Effect of Acute Ethanol Administration on the Release of Opioid Peptides From the Midbrain Including the Ventral Tegmental Area. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009
- [72]. CIPPITELLI A et al. The anandamide transport inhibitor AM404 reduces ethanol self-administration. *Eur J Neurosci*, 2007, 26 (2) : 476-86
- [73]. KUZMIN Alexander, JERLHAG Elisabet, LILJEQUIST Sture,; ENGEL Jörgen. Effects of subunit selective nACh receptors on operant ethanol self-administration and relapse-like ethanol-drinking behavior. *Psychopharmacologia*, 2009, 203 (1), 99-108
- [74]. KELAI S, RENOIR T, CHOUCIANA L, SAURINI F, HANOUN N, HAMON M, LANFUMEY L. Chronic voluntary ethanol intake hypersensitizes 5-HT(1A) autoreceptors in C57BL/6J mice. *J J Neurochem*, 2008, 107(6):1660-70
- [75]. KOOB GF. Drug addiction : the yin and the yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996, 16 : 893-896

- [76]. TREVISAN L, FITZGERALD LW, BROSE N, GASIC GP, HEINEMANN SF et coll. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDA-R1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 1994, 62 : 1635-1638
- [77]. CHANDLER LJ, SUTTON G, NORWOOD D, SUMNERS C, CREWS FT. Chronic ethanol increases N-methyl-D-Aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons. *Mol Pharmacol* 1997, 51 : 733-740
- [78]. ROSSETTI ZL, CARBONI S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1995, 283 : 177-183
- [79]. DAHCHOUR A, QUERTEMONT E, DE WITTE P. Taurine increases in the nucleus accumbens microdialysate after acute ethanol administration to naïve and chronically alcoholised rats. *Brain Res* 1996, 735 : 9-19
- [80]. WEISS F, PARSONS LH, SCHULTEIS G, HYYTIA P, LORANG MT et coll. Ethanol selfadministration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci* 1996, 16 : 3474-3485
- [81]. KOOB GF, LE MOAL M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997, 278 : 52-58
- [82]. KOOB GF, HEINRICHS SC, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, BRITTON KT. Corticotropin releasing factor, stress and behavior. *Semin Neurosci* 1994, 6 : 221-229
- [83]. MERLO-PICH E, LORANG M, YEGANEH M, RODRIGUEZ DE FONSECA F, RABER J et coll. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J Neurosci* 1995, 15 : 5439-5447
- [84]. LEE Y, DAVIS M. Role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis and the amygdala in the excitatory effects of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J Neurosci* 1997, 17 : 6434-6440
- [85]. CHALMERS D, LOVENBERG T, DE SOUZA E. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain : comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1995, 15 : 6340-6350
- [86]. HEINRICHS SC, LAPSANSKY J, LOVENBERG TW, DE SOUZA EB, CHALMERS DT. Corticotropin-releasing factor CRF1, but not CRF2, receptors mediate anxiogeniclike behavior. *Regul Pept* 1997, 71 : 15-21
- [87]. RADULOVIC J, RUHMANN A, LIEPOLD T, SPIESS J. Modulation of learning and anxiety by corticotropin-releasing factor (CRF) and stress : differential roles of CRF receptors 1 and 2. *J Neurosci* 1999, 19 : 5016-5025

- [88]. Matthes, H.W., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K., Dierich, A., Le Meur, M., Dollé, P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B.P., and Kieffer, B.L. 1996. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the m-opioid-receptor gene. *Nature*. 383:819-823
- [89]. Ventayol, P., Busquets, X., and García-Sevilla, J.A. 1997. Modulation of immunoreactive protein kinase C- α and β isoforms and G proteins by acute and chronic treatments with morphine and other opiate drugs in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 355:491-500
- [90]. Sharma, S.K., Klee, W.A., and Nirenberg, M. 1975. Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 72:3092-3096
- [91]. Nestler, E.J., Hope, B.T., and Widnell, K.L. 1993. Drug addiction: a model for the molecular basis of neuronal plasticity. *Neuron*. 11:995-1006
- [92]. Maldonado, R., Blendy, J.A., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B.P., Hanoune, J., and Schütz, G. 1996. Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science*. 273:657-659
- [93]. Nestler, E.J. and Aghajanian, G.K. 1997. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 278:58-63
- [94]. Nestler, E.J. 2001. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Rev*. 2:119-128
- [95]. Usdin T.B., Mezey E., Chen C., Brownstein M.J., Hoffman B.J. Cloning of the cocaine-sensitive bovine dopamine transporter; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 11168-11171
- [96]. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1988, 85, 5274-5278
- [97]. Reith M.E. 5-HT₃ receptor antagonists attenuate cocaine-induced locomotion in mice *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 186, 327-330.
- [98]. Svingos A.L., Hitzemann R. 5-HT₃ receptor antagonists block cocaine-induced locomotion via a PCPA-sensitive mechanism *Pharmacol., Biochem. Behav.*, 1992, 43, 871- 879.
- [99]. King G.R., Joyner C.M., Ellinwood E.H. Jr 5-HT₃ receptor modulation of behavior during withdrawal from continuous or intermittent cocaine *Pharmacol., Biochem. Behav.*, 1994, 47, 399- 407

- [100]. Grant K.A. The role of 5-HT₃ receptors in drug dependence *Drug and Alcohol Depend.*, 1995, 38, 155-171
- [101]. Lane J.D., Pickering C.L., Hooper M.L., Fagan K., Tyers M.B., Emmett-Oglesby M.W. Failure of ondansetron to block the discriminative or reinforcing stimulus effects of cocaine in the rat *Drug and Alcohol Depend.*, 1992, 30, 151-162
- [102]. Cunningham K.A. Modulation of serotonin function by acute and chronic cocaine: neurophysiological analyses In : Hammer R.P. Jr., *The neurobiology of cocaine: cellular and molecular mechanisms*, p.121-143, USA, Boca Raton, 1995
- [103]. Gerra G., Caccavari R., Fontanesi B., Fertoni G., Affini G., Delsignore R., Brambilla F. Endocrinological effects of drugs and alcohol In: Miller N.S., Gold M.S., *Pharmacological therapies for drug and alcohol addictions*, p. 53- 75, New York, Marcel Dekker Inc., 1995
- [104]. Unterwald E.M. Cocaine interactions with the endogenous opioid System In : Hammer R.P. Jr, *The neurobiology of cocaine: cellular and molecular mechanisms*, 145-162, USA, Boca Raton, 1995
- [105]. Little H.J. The role of calcium channels in drug dependence *Drug and Alcohol Depend.*, 1995, 38, 173-194
- [106]. HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP et coll. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, 125 : 1567-1577
- [107]. TZAVARA ETH, VALJENT E, FIRMO C, MAS M, BESLOT F et coll. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebellum. *Eur J Neurosci* 2000, 12 : 1038-1046
- [108]. RODRIGUEZ DE FONSECA F, CARRERA MRA, NAVARRO M, KOOB GF, WEISS F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997, 276 : 2050-2054
- [109]. DIANA M, MELISM, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95 : 10269-10273
- [110]. SAÑUDO-PEÑA MC, FORCE M, TSOU K, MCLEMORE G, ROBERTS L, WALKER JM. Dopaminergic system does not play a major role in the precipitated cannabinoid withdrawal syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 1999, 20 : 1121-1124
- [111]. LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF et coll. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999, 283 : 15

- [112]. TSOU K, PATRICK SL, WALKER JM. Physical withdrawal in rats tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995, 280 : R13-R15
- [113]. ACETO MD, SCATES SM, LOWE JA, MARTIN BR. Dependence on delta 9-tetrahydrocannabinol : studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 278 : 1290-1295
- [114]. ACETO MD, SCATES SM, MARTIN BB. Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55212-2. *Eur J Pharmacol* 2001, 416 : 75-81
- [115]. HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP et coll. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, 125 : 1567-1577
- [116]. COOK SA, LOWE JA, MARTIN BR. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285 : 1150-1156
- [117]. TANDA G, MUNZAR P, GOLDBERG SR. Self-administration behavior in maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature* 2000, 3 : 11
- [118]. NAVARRO M, FERNANDEZ-RUIZ JJ, DE MIGUEL R, HERNANDEZ ML, CEBEIRA M, RAMOS JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res* 1993, 57 : 37-46
- [119]. TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Nature* 1997, 276 : 2048-2050
- [120]. GESSA GL, MELIS M, MUNTONI AL, DIANA M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1998, 341 : 39-44
- [121]. GESSA GL, DIANA M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, 24 : 993-1006
- [122]. MELIS M, GESSA GL, DIANA M. Different mechanism for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, 24 : 993-1006
- [123]. GARDNER EL, LOWINSON JH. Marijuana's interaction with brain reward systems : update 1991. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 40 : 571-580

- [124]. FRENCH ED. Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci Lett* 1997, 226 : 159-162
- [125]. Martinez D, Narendran R, Broft A ., Kleber, and Laruelle M. Amphetamine-Induced Dopamine Release: Markedly Blunted in Cocaine Dependence and Predictive of the Choice to Self-Administer Cocaine. *Am J Psychiatry*, 2007, 164:622-629
- [126]. LYON RA, GLENNON RA, TITELER M. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Stereoselective interactions at brain 5HT1 and 5-HT2 receptors. *Psychopharmacol* 1986, 88 : 525-526
- [127]. BATTAGLIA G, BROOKS BP, KULSAKDINUN C, de SOUZA EB. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* 1988a, 149 : 159-163
- [128]. PIERCE PA, PEROUTKA SJ. Ring-substituted amphetamine interactions with neurotransmitter receptor binding sites. *Neurosci Letts* 1988, 95 : 208-212
- [129]. BATTAGLIA G, de SOUZA EB. Pharmacologic profile of amphetamine derivatives at various brain recognition sites : Selective effects on serotonergic systems. *NIDA Res Monogr* 1989, 94 : 240-258
- [130]. WALL SC, GU H, RUDNICK G. Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultured cell lines : amphetamine specificity for inhibition and efflux. *Mol Pharmacol* 1995, 47 : 544-550
- [131]. NASH JF, ROTH BL, BRODKIN JD, NICHOLS DE, GUDELSKY GA. Effect of the R(-) and S(+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidylinositol turnover in cultured cells expressing 5-HT(2A) or 5-HT(2C) receptors. *Neurosci Lett* 1994, 177 : 111-115
- [132]. AZMITIA EC, MURPHY RB, WHITAKER-AZMITIA PM. MDMA (Ecstasy) effects on cultured serotonergic neurons : Evidence for Ca²⁺-dependent toxicity linked to release. *Brain Res* 1990, 510: 97-103
- [133]. BERGER UV, GU XF, VAN LANGE JW, AZMITIA EC. Evidence for a common mechanism of serotonin release induced by substituted amphetamines in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1992a, 648 : 358-360
- [134]. BERGER UV, GU XF, AZMITIA EC. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine

- induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992b, 215 : 153-160
- [135]. BRADBERRY CW. Microdialysis assessment of the impact of (+)3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, and cocaethylene on serotonergic neurons. *Drug Dev Res* 1994, 33 : 1-9
- [136]. WICHEMS CH, HOLLINGSWORTH CK, BENNETT BA. Release of serotonin induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons : Further evidence for calcium-independent mechanisms of release. *Brain Res* 1995,695 : 10-18
- [137]. GUDELSKY GA, NASH JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine : Implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem* 1996, 66 : 243-249
- [138]. RUDNICK G, WALL SC. The molecular mechanism of 'ecstasy' [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)] : Serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992, 89 : 1817-1821
- [139]. McKENNA DJ, PEROUTKA SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *J Neurochem* 1990, 54 : 14-22
- [140]. SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Reversal of the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by 5-HT uptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1990, 181 : 133-136
- [141]. STONE DM, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *Eur J Pharmacol Mol* 1989a, 172 : 93-97
- [142]. STONE DM, HANSON GR, GIBB JW. In vitro reactivation of rat cortical tryptophan hydroxylase following in vivo inactivation by methylenedioxymethamphetamine. *J Neurochem* 1989b, 53 : 572-581
- [143]. GOUGH B, ALI SF, SLIKKER JR W, HOLSON RR. Acute effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 39 : 619-623

- [144]. MATTHEWS RT, CHAMPNEY TH, FRYE GD. Effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on brain dopaminergic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, 33 : 741-747
- [145]. HIRAMATSU M, KUMAGAI Y, UNGER SE, CHO AK. Metabolism of methylenedioxymethamphetamine : Formation of dihydroxymethamphetamine and a quinone identified as its glutathione adduct. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 254 : 521-527
- [146]. NASH JF, MELTZER HY, GUDELSKY GA. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on 3,4-dihydroxyphenylalanine accumulation in the striatum and nucleus accumbens. *J Neurochem* 1990, 54 : 1062-1067
- [147]. GUDELSKY GA, NASH JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine : Implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem* 1996, 66 : 243-249
- [148]. NICHOLS DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class : entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986, 18 : 305-313
- [149]. SCHMIDT CJ, FADAYEL GM, SULLIVAN CK, TAYLOR VL. 5-HT₂ receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function : Studies with MDL 100,907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, 223 : 65-74
- [150]. HUANG X, NICHOLS DE. 5-HT₂ receptor-mediated potentiation of dopamine synthesis and central serotonergic deficits. *Eur J Pharmacol* 1993, 238 : 291-296
- [151]. GUDELSKY GA, YAMAMOTO BK, NASH JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1994, 264 : 325-330
- [152]. NASH JF, NICHOLS DE. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxyamphetamine and structurally related analogues. *Eur J Pharmacol* 1991, 200 : 53-58
- [153]. HUGHES P, DRAGUNOW M. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev* 1995, 47 : 133-178
- [154]. DRAGUNOW M, LOGAN B, LAVERTY R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine induces Fos-like proteins in rat basal ganglia : Reversal with MK 801. *Eur J Pharmacol-Mol* 1991, 206 : 255-258

- [155]. JOHNSON M, BUSH LG, GIBB JW, HANSON GR. Blockade of the 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced changes in neurotensin and dynorphin A systems. *Eur J Pharmacol* 1991a, 193 : 367-370
- [156]. JOHNSON M, BUSH LG, MIDGLEY L, GIBB JW, HANSON GR. MK-801 blocks the changes in neurotensin concentrations induced by methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, and GBR 12909. *Ann N Y Acad Sci* 1992a, 668 : 350-352
- [157]. MURRAY RP, BAILEY WC, DANIELS K et al. Lung Health Study Research Group. Safety of nicotine palyacrilix gum used by 3094 participants in the lung health study. *Chest*, 1996, 109: 438-445
- [158]. JORENBY DE, NORMAN SM, FERRY LH et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Eng J Med*, 1996, 335: 1792-1798
- [159]. HUGHES JR, SHIFFMAN S, CALLAS P, ZHANG J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob Control*, 2003,12: 21-27
- [160]. SHIFFMAN S, GORSLINE J, GORODETZKY CW. Efficacy of over-the-counter nicotine patch. *Nicotine Tob Res*, 2002, 4: 477-483
- [161]. SILAGY C, LACASTER T, STEAD L et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 4: CD000146
- [162]. SHIFFMAN S, ELASH CA, PATON SM et al. Comparative efficacy of 24-hour and 16-hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addiction*, 2000, 95: 1185-1197
- [163]. HAYEK P, JACKSON P, BELCHER M. Long-term use of nicotine chewing gum. Occurrence, determinants, and effect on weight gain. *JAMA*, 1988, 260: 1593-1596
- [164]. JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Eng J Med*, 1999, 340: 685-691

- [165]. BOLLIGER CT, ZELLWEGER JP, DANIELSSON T et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life . Nicotine Tob Res, 2002, 4: 433-439
- [166]. RENNARD SI, DAUGHTON D, FUJITA J et al. Short-term smoking reduction is associated with the reduction in measures of lower respiratory tract inflammation in heavy smokers
- [167]. LERMAN C, PATTERSON F, BERRETTINI W. Treating tobacco dependence: state of the science and new directions. J Clin Oncology, 2005, 23: 311-323
- [168]. AUBIN HJ, LEBARGY F, BERLIN I et al. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. Addiction, 2004, 99: 1206-1218
- [169]. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) sur le CHAMPIX®
- [170]. CONFERENCE DE CONSENSUS. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Alcoologie, 1999, 21
- [171]. WILSON A, VULCANO BA. A double-blind, placebo controlled trial of magnesium sulfate in ethanol withdrawal syndrome. Alcohol Clin Exp Res, 1984, 8 : 542-545
- [172]. FULLER RK, ROTH HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism an evolution on 128 men. Ann Intern Med, 1979, 90 : 901-904
- [173]. FULLER RK, BRANCHEY L, BRIGHTWELL DR et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A veterans administration cooperative study JAMA, 1986, 256 : 1449-1455
- [174]. MORLAND J, JOHNSEN J, BACHE-WIIG JE et al. Lack of pharmacological effects of implanted disulfirame. Pharmacological treatments for alcoholisms. 1984 : 573-578
- [175]. WILSON A, VULCANO BA. A double-blind, placebo controlled trial of magnesium sulfate in ethanol withdrawal syndrome. Alcohol Clin Exp Res, 1984, 8 : 542-545
- [176]. JOHNSEN J, MORLAND J. Disulfirame implant : a double-blind placebo controlled follow up on treatment outcome. Alcohol Clin Exp Res, 1991, 15 : 532-536

- [177]. MANN K, LEHERT P, MORGAN MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals : results of meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28 : 51-63
- [178]. BOUZA C, ANGELES M, MUNOZ A, AMATE JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence : a systemic review. *Addiction*, 2004, 99 : 811-828
- [179]. MORGAN MY, LANDRON F, LEHERT P; For the new European alcoholism treatment study group. Improvement in quality of life after treatment for alcohol dependence with acamprosate and psychosocial support. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28 : 64-77
- [180]. POLDRUGO F, HAEGER DA, COMTE S et al. A critical review of pharmaco-economic studies of acamprosate. *Alcohol Alcohol*, 2005, 163/ 1695-1704
- [181]. KIEFFER F, HELWING H, TARNASKE T et al. Pharmacological relapse prevention of alcoholism : clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res*, 2005, 11 : 83-91
- [182]. VERHEUL R, LEHERT P, GEERLINGSPJ et al. Predictors of acamprosate efficacy : results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology*, 2005, 178 : 167-173
- [183]. O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatr*, 1992, 49 : 881-887
- [184]. VOLPICELLI JR, ALTERMAN AI, HAYASHIDA M, O'BRIEN CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatr*, 1992, 49 : 876-880
- [185]. SRISURAPANONT N, JARUSURASIN N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 1 : CD001867
- [186]. MONTEROSSO JR, FLANNERY BA, PETTINATI HM et AL. Predicting treatment response to naltrexone : the influence of craving and family history. *Am J Addict*, 2001, 10 : 258-268

- [187]. ANTON RE, MOAK DH, LATHAM P et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioural or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25 : 349-357
- [188]. O'MALLEY SS, ROUNSAVILLE BJ, FARREN C et al. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care : a nested sequence of 3 randomized trials. *Arch Intern Med*, 2003, 163 : 1695-1704
- [189]. KIEFER F, WIEDEMANN K. Combined therapy : what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol*, 2004, 39 : 542-547
- [190]. ANDREOLI N, TESSARI M, PILLA M et al. Selective antagonism at dopamine D3 receptors prevents nicotine-triggered relaps to nicotine-seeking behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 2003,28 : 1272-1280
- [191]. ASHBY CR Jr, PAUL M, GARDNER EL et al. Acute administration of the selective D3 receptor antagonist SB-277011A blocks the acquisition and expression of the conditioned place preference response to heroin in male rats. *Synapse*, 2003, 48 : 154-156
- [192]. DOLE, NYSWANDER, and KREEK, *Arch Int Med*, 1966, 118, p. 304-309
- [193]. MONTASTRUC J., Synthèse des données scientifiques sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des personnes dépendantes des opiacés, Direction générale de la santé, ministère de la Santé, Paris, 2001
- [194]. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Eng J Med* 2003;349(10):949-58
- [195]. Kakko J. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:1-7
- [196]. BELLO P.-Y., et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001, vol. 1, OFDT, Paris, 2002
- [197]. TRACQUI et al. Overdoses mortelles par opiacés et opioïdes expertisées à l'Institut de médecine légale de Strasbourg : à propos de 302 observations, *Journal de médecine légale droit médical*, 1999, 42(1) :3-10

- [198]. EMMANUELLI J, Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques SIAMOIS, InVS, Paris, 2000
- [199]. REYNAUD M .et al. Utilisation détournée d'une association buprénorphine benzodiazépine : six décès, Presse Médicale, 1997, 28 : 1237-1238
- [200]. DECOCQ G et al. Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine, Presse Médicale, 1997, 26(30) : 1 433
- [201]. VIDAL-TRECAN G, BOISSONNAS A, Usagers de drogues injectables et buprénorphine haut dosage - Analyse des déviations de son utilisation, OFDT, Paris, 2001 : 75
- [202]. BELLO P.-Y, TOUFIK A, GANDILHON M, Tendances récentes, rapport TREND, OFDT, Paris, 2001, p. 167
- [203]. Attente des usagers de drogue concernant les traitements de substitution : expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés, AIDES, Paris, 2001
- [204]. MOREL A, Traitement de substitution à la buprénorphine : l'expérience française, Revue documentaire Toxibase, 2000, 3
- [205]. LERT F, Les traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage (BHD) des sujets usagers d'héroïne en France, Le Courrier des addictions, 1999, 1(2)
- [206]. STAMBUL B, La prescription de Subutex® : nouvelles opportunités, nouveaux risques, L'information psychiatrique, 1999, 1 : 63-65
- [207]. CHARPENTIER A et al., À propos du Subutex, J. Pharm Clin, 1999, 18(1) : 19-21
- [208]. DE DUCLA, Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir des réseaux de soins, Annales de médecine interne, 2000, 151

- [209]. CHOLLEY D, WEILL G, Traitement de substitution par Buprénorphine Haut Dosage, Le concours médical, 1999, 22-05-99(121), p. 20
- [210]. LERT F, Les traitements de substitution dans une stratégie de réduction des risques : entre médicalisation et politique sociale, in Développement et amélioration des programmes de substitution, 2002, éditions du Conseil de l'Europe, Strasbourg, p. 57-82
- [211]. MOREL P, Subutex : une bonne dérive qui doit être mieux cadrée, Les Nouvelles pharmaceutiques, 1996, 123 : 12-13
- [212]. KALIVAS PW, McFARLAND K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology*, 2003, 168 : 44-56
- [213]. McCANCE-KATZ EF, KOSTEN TA, KOSTEN TR. Going from the bedside back to the bench with ecopipam : a new strategy for the cocaine pharmacotherapy development. *Psychopharmacology*, 2001, 155 : 227-329
- [214]. HEIDBREder CA, HAGAN JJ. Novel pharmacotherapeutic approaches for the treatment of drug addiction and craving. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5 : 107-118
- [215]. DACKIS CA. Recent advances in the pharmacotherapy of cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep*, 2004, 6 : 323-331
- [216]. GORELICK DA, GARDNER EL, XI ZX. Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs*, 2004, 64 : 1547-1573
- [217]. HIGGINS GA, FLETCHER PJ. Serotonin and drugs reward : focus on 5-HT_{2C} receptors. *Eur J Pharmacol*, 2003, 480 : 151-162
- [218]. HARRISON AA, LIEM YT, MARKOU A. Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in the rats. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25 : 55-71
- [219]. ABARMOWSKI D, RIGO M, DUC D et al. Localization of the 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor protein in human and rat brain using specific antisera. *Neuropharmacology*, 1995, 34 : 1635-1645
- [220]. DI MV, DI GIOVANNI G, DI MACIO M, ESPOSITO E. Biochemical electrophysiological evidence that RO 60-0175 inhibits mesolimbic dopaminergic functions through serotonin (2C) receptors. *Brain Res*, 2000, 865 : 85-90

- [221]. DI MV, DI GIOVANNI G, DI MACIO M, ESPOSITO E . SB 242084, a selective serotonin_{2C} receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropharmacology*, 1999, 38 :1195-1205
- [222]. LILE JA, STOOPS WW, ALLEN TS et al. Baclofen does not alter the reinforcing, subject rated or cardiovascular effects of intra-nasal cocaine in humans. *Psychopharmacology*, 2004, 171 : 441-449
- [223]. KWAN P, SILLS GJ, BRODIE MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*, 2001, 90 : 21-34
- [224]. BRODIE JD, FIGUEROA E, DEWEY SL. Treating cocaine addiction : from preclinical to clinical trial experience with gamma-vinyl GABA. *Synapse*, 2003, 50 : 261-265
- [225]. McFARLAND K, KALIVAS PW. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci*, 2001, 21 : 8655-8663
- [226]. EVERITT BJ, PARKINSON JA, OLMSTEAD MC et al. Associative processes addiction and reward. The role of amygdale-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 877 : 412-438
- [227]. BAKER DA, McFARLAND K, LAKE RW et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci*, 2003, 6 : 743-749
- [228]. DACKIS CA, LYNCH KG, YU E et al. Modafinil and cocaine : double-blind placebo controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend*, 2003, 70 : 29-37
- [229]. CHIAMULERA C, EPPING-JORDAN MP, ZOCCHI A et al. Reinforcing and locomotor stimulant effect of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat Neurosci*, 2001, 4 : 873-874
- [230]. BAPTISTA MA, MARTIN-FARDON R, WEISS F. Preferential effects of the metabotropic glutamate_{2/3} receptor agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement : comparison between cocaine and potent conventional reinforce. *J neurosci*, 2004, 24 : 4723-4727
- [231]. DI CIANO P, EVERITT BJ. Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25 : 341-360

- [232]. GIBBS JW, SOMBATI S, DELORENZO RJ, COULTER DA. Cellular actions of topiramate : blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, 2000, 41 : S10-S16
- [233]. KRYSTAL JH, PETRAKIS IL, MASON G et al. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism : reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacol Ther*. 2003, 99 : 79-94
- [234]. FINK-JENSEN A, FEDOROVA I, WORTWEIN G et al. Role for M5 muscarinic acetylcholine receptors in cocaine addiction. *J Neurosci Res*, 2003, 74 : 91-96
- [235]. BASILE AS, FEDOROVA I, ZAPATA A et al. Deletion of the M5 muscarinic acetylcholine receptor attenuates morphine reinforcement and withdrawal but not morphine analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 : 11452-11457
- [236]. LE FOLL B, GOLDBERG SR. Cannabinoid CB1 receptor antagonists as promising new medications for drug dependence. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 31 : 875-883
- [237]. NIE Z, SCHWEITZER P, ROBERTS AJ et al. Ethanol augments GABAergic transmission in the central amygdala via CRF1 receptors. *Science*, 2004, 303 : 1512-1514
- [238]. DEROCHE-GAMONET V, SILLABER I, AOUIZERATE B et al. The glucocorticoid receptor as a potential target to reduce cocaine abuse. *J Neurosci*, 2003, 23 : 4785-4790
- [239]. KOSTEN TR, BIEGEL D. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines*, 2002, 1 : 363-371
- [240]. KANTAK KM. Vaccines against drugs of abuse : a viable treatment option? *Drugs*, 2003, 63 : 341-352
- [241]. HIEDA Y, KEYLER DE, VANDERVOORT JT et al. Immunization of rats reduces nicotine distribution to brain. *Psychopharmacology*, 1979, 143 : 150-157
- [242]. DE PRADA P, WINGER G, LANDRY DW. Application of artificial enzymes to the problem of cocaine. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 909 : 159-169
- [243]. MOREL A, HERVE F, FONTAINE B. *Soigner les toxicomanes*. Paris, Dunod, 1997

- [244]. DURIEZ M, Réseaux de soins et filières de soins. Le patient au centre des préoccupations, Actualité et dossier en santé publique, 1998, 24
- [245]. FONTAA et al, Le médecin et le toxicomane. Collection Réflexes, Éditions Heures de France, 1996
- [246]. BONIN B al. Traitement substitutif par buprénorphine et travail en réseau. Ann Psychiatr 1999, 14, nTM2 : 121-126.
- [247]. SEYER D et al. Traitement de substitution par buprénorphine haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies ? Thérapie, 1998, 53 : 349-354
- [248]. GAGNON A et al. Substitution des opiacés : place et rôle des réseaux. Analyse d'une enquête auprès des médecins généralistes. Rev Prat Médecins Généralistes, 2000, 509 : 1627-1635
- [249]. LACOSTE M. Enquête nationale ANIT, Centres spécialisés de soins avec hébergements et substitution : résultats. Interventions, 1999, 68 : 38-45
- [250]. BLOCH-LAINÉ J.F, Toxicomanie : la nouvelle donne. L'information psychiatrique, 1999, 15 (1) : 56-59
- [251]. LERT F et al. Evaluer la mise à disposition du Subutex® pour la prise en charge des usagers de drogues. Synthèse rapide de la littérature et des données disponibles et propositions pour un programme de recherche. Rapport réalisé sous l'égide de l'INSERM, 1998

- [252]. VILLEGER P, LOMBERTIE ER, LÉGER JM. Intérêts et limites des traitements de substitution. *Ann Psychiatr.*, 1998, 13 : 262-267
- [253]. ANGEL P, RICHARD D, VALLEUR M. *Toxicomanies*. Paris, Masson, 2000
- [254]. MOREL A, BOULANGER M, HERVE F, TONNELET G. *Prévenir les toxicomanies*. Paris, Dunod, 2002
- [255]. REYNAUD M. *Cannabis et santé*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2004
- [256]. RICHARD D, SENON JL. *Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances*. Paris, Larousse, 1999
- [257]. VALLEUR M, MATYSIAK JC. *Les addictions*. Paris, Armand Colin, 2002
- [258]. VENISSE JL, BAILLY D. *Dépendance et conduites de dépendance*. Paris, Masson, 1994.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3326.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'addiction est une maladie chronique qui pose un réel problème de santé publique. Les mécanismes sont encore mal connus mais les récentes avancées de la recherche laissent entrevoir un élargissement de l'arsenal thérapeutique peu développé aujourd'hui. En effet, on connaissait depuis longtemps l'implication du système de la récompense, mais on sait aujourd'hui que d'autres voies de neurotransmission sont impliquées. De plus, la caractéristique de cette maladie est qu'elle fait intervenir un sujet évoluant dans un environnement particulier et soumis à une ou plusieurs substances et leurs effets. Cette triade justifie la relative inefficacité d'un simple traitement médicamenteux. Une prise en charge globale médico-psycho-socio-éducative dans le cadre de la pratique d'un réseau serait donc idéale.

Mots-clés :

Addiction – Médicament – Motivation – Récompense – Réseau – Sevrage – Substance psychoactive