

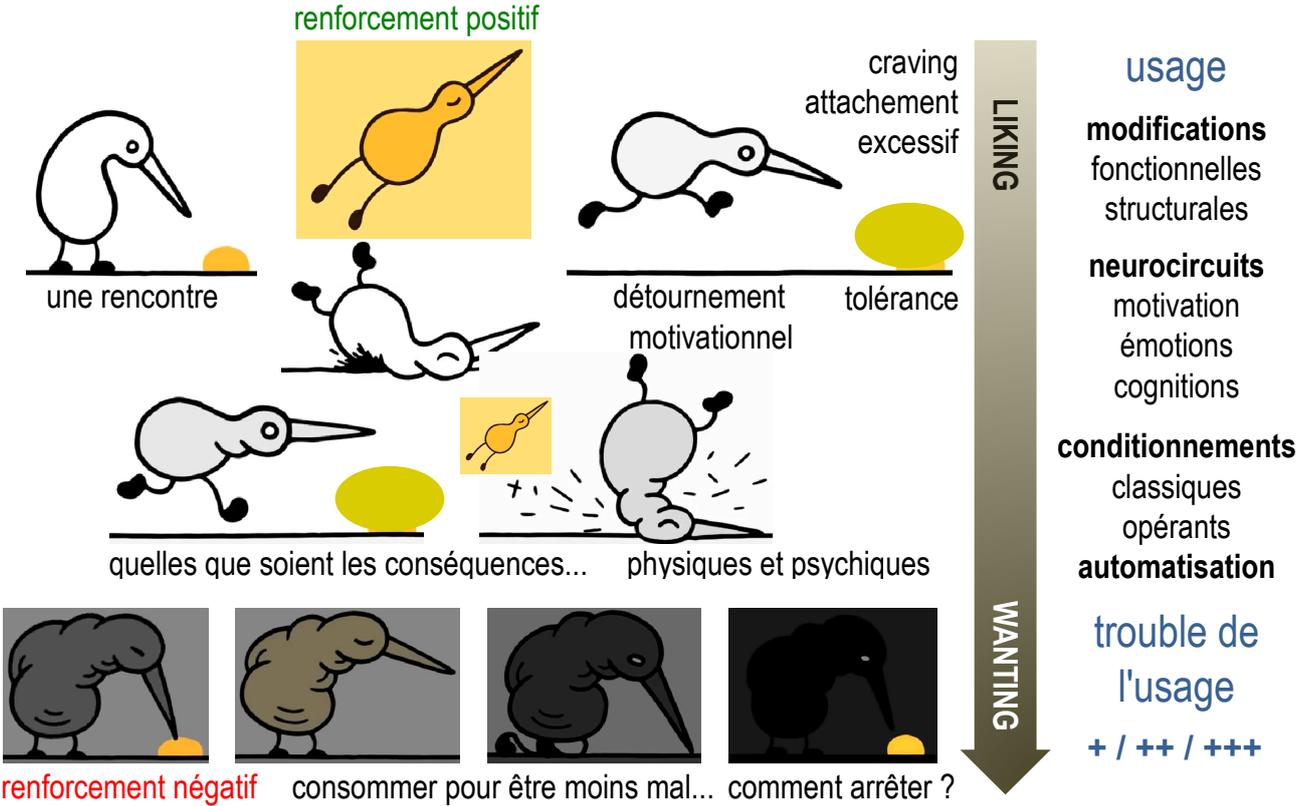
Pourquoi une approche commune des addictions ?

Pr Maurice Dematteis
Service Universitaire de
Pharmaco-Addictologie

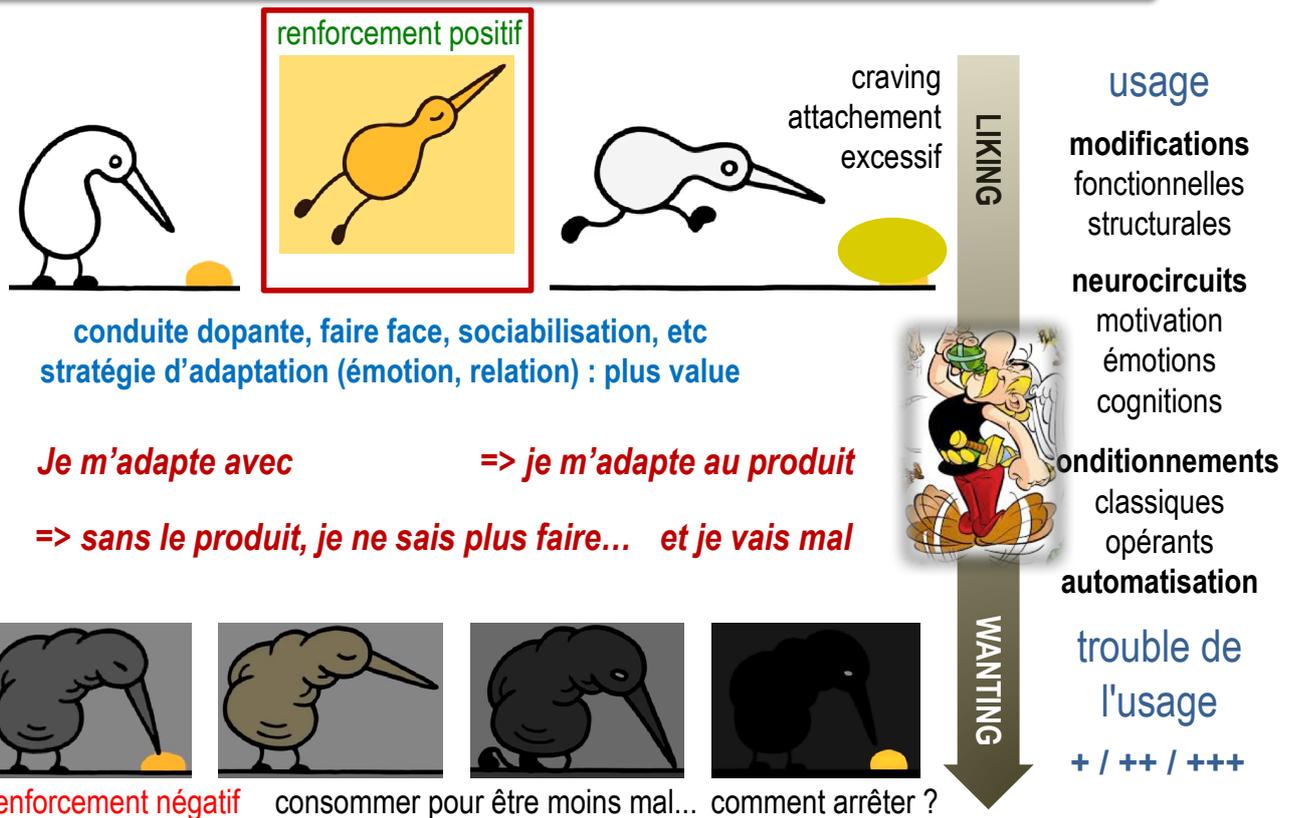


DESC d'Addictologie
Paris, 06 janvier 2021

Addiction : automatisation d'un comportement



Addiction : automatisation d'un comportement



Je m'adapte avec => *je m'adapte au produit*
 => *sans le produit, je ne sais plus faire... et je vais mal*

Addiction is a chronic brain disease... but

FRONTIERS IN NEUROSCIENCE: THE SCIENCE OF SUBSTANCE ABUSE

Addiction Is a Brain Disease, and It Matters

Alan I. Leshner

Science 1997

frontiers in
PSYCHIATRY

HYPOTHESIS AND THEORY ARTICLE
 published: 11 April 2013
 doi: 10.3389/fpsy.2013.00024



Addiction is not a brain disease (and it matters)

Neil Levy*

Brain Change in Addiction as Learning, Not Disease

Marc Lewis, Ph.D. N Engl J Med 2018



REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

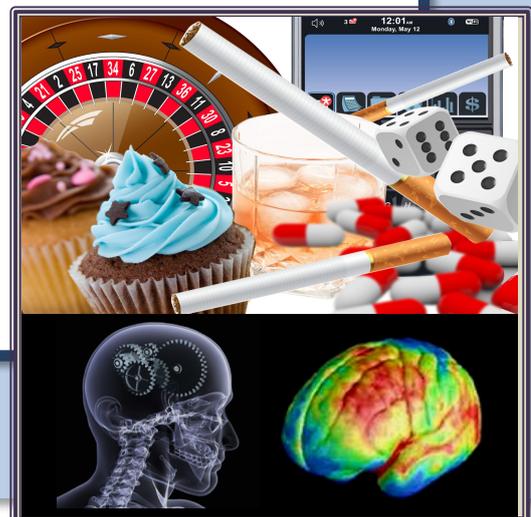
Brain Change in Addiction as Learning, Not Disease

Marc Lewis, Ph.D.



**Addiction: a chronic
brain disease...**

**Modélisation
neurobiologique
des addictions**



Les addictions : une question de curseur

Un problème : à partir de quand ?

Des outils pour les mesurer

Des paramètres (symptômes, signes...)

- température : fièvre
- tension artérielle : hypertension
- poids : obésité
- glycémie : diabète
- cholestérol : hypercholestérolémie
- etc...



La maladie

- des différences individuelles : une vulnérabilité liée au **sujet**
- des contextes de vie : une vulnérabilité liée à **l'environnement**
- la maladie résulte des interactions **sujet-environnement**

Dematteis. Illustration personnelle

De l'usage... au trouble de l'usage

		DSM-IV-TR	DSM-5
dépendance psychique	1. utilisation en situations dangereuses	X	X
	2. problèmes interpersonnels, sociaux, liés au produit	X	X
dépendance physique	3. incapacité à remplir les obligations majeures	X	X
	4. problèmes judiciaires, légaux	X	X
dépendance psychique	1. tolérance (ou accoutumance) *	X	X
	2. syndrome de sevrage *	X	X
	3. quantité ou durée d'utilisation plus grande que prévu	X	X
	4. désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler	X	X
	5. temps consacré au produit ou à récupérer de ses effets	X	X
	6. réduction ou abandon des autres activités	X	X
	7. utilisation malgré les conséquences psychiques, physiques	X	X
	8. craving	X	X

Sévérité du trouble
nombre de critères sur 12 mois
≥ 2 : léger ; ≥ 4 : modéré ; ≥ 6 : sévère

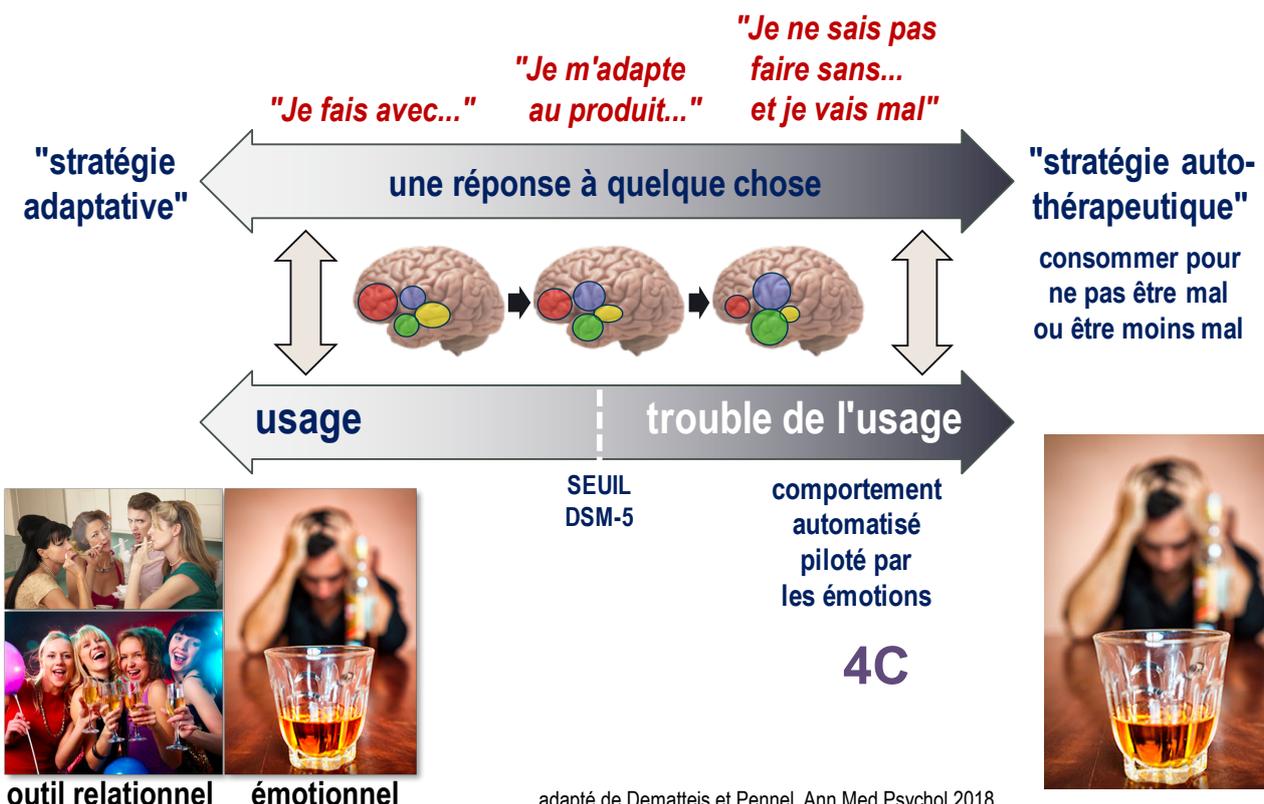
Rémission : disparition des critères sauf craving
- précoce : ≥ 3 mois mais < 12 mois
- durable : ≥ 12 mois

De l'usage... au trouble de l'usage

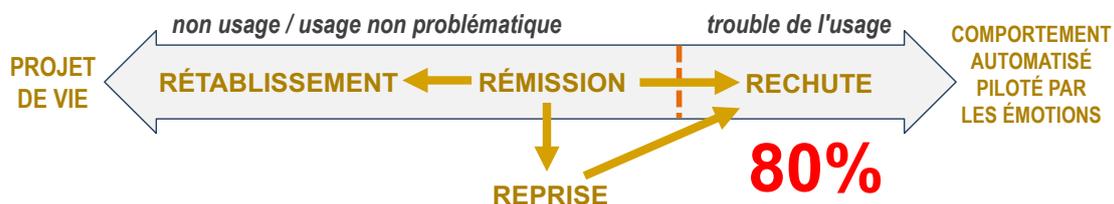
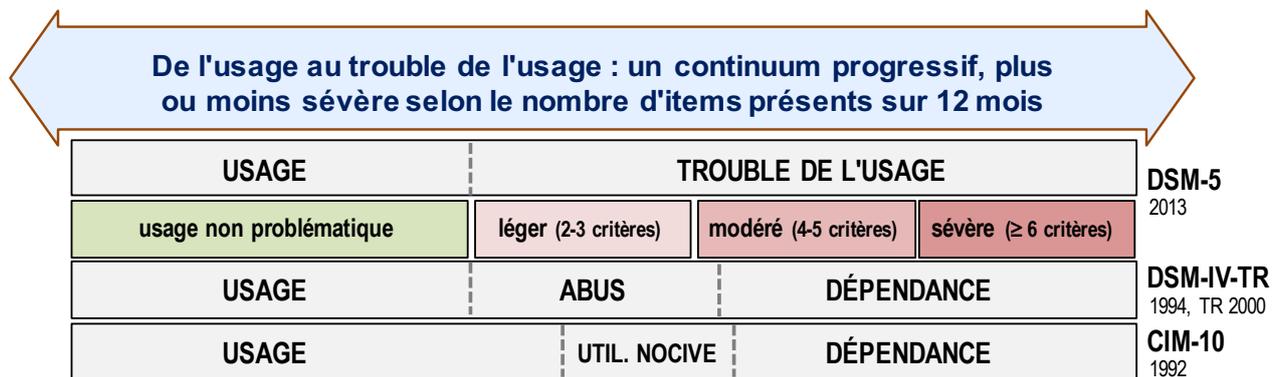
	DSM-IV-TR		DSM-5
1. utilisation en situations dangereuses 2. problèmes interpersonnels, sociaux, liés au produit 3. incapacité à remplir les obligations majeures 4. problèmes judiciaires, légaux	X X X X	ABUS ≥ 1 sur 12 mois	X X X
1. tolérance (ou accoutumance) * 2. syndrome de sevrage * 3. quantité ou durée d'utilisation plus grande que prévu 4. désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler 5. temps consacré au produit ou à récupérer de ses effets 6. réduction ou abandon des autres activités 7. utilisation malgré les conséquences psychiques, physiques 8. craving	X X X X X X X X	DÉPENDANCE ≥ 3 sur 12 mois	X X X X X X X X
			TROUBLE DE L'USAGE ≥ 2 sur 12 mois

Critères non pris en compte si traitement par médicaments morphiniques (opiacés, opioïdes) ou par médicaments sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques (ex BZD) sous supervision médicale

De l'usage... au trouble de l'usage



De l'usage... au trouble de l'usage



DSM (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, DSM-IV-TR : 4^{ème} édition, texte révisé ; DSM-5 : 5^{ème} édition)
 CIM-10 (classification internationale des maladies, 10^{ème} révision)

adapté de Dematteis et al. Rev Prat 2019

Les différents usages

- Conduites ou Pratiques Addictives
- **usage** : consommation "sans risque" / faible risque, sans dommages, sans dépendance (consommation ponctuelle par curiosité, par entraînement, pouvant rester unique ou devenir occasionnelle en petite quantité).
 - **usage à risque** : consommation avec risques, sans dommages ni dépendance.
 - **usage nocif** : usage avec dommages physiques ou psychiques, sans dépendance. diagnostic non posé uniquement sur des conséquences sociales).
 - **abus** : usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de **médicaments** accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.
 - **usage détourné des mdt** : fins récréatives, frauduleuses, lucratives, délictuelles.
 - **mésusage** : **médicaments** : usage intentionnel et inapproprié, non conforme (AMM, "recos") : indication, dose, voie.
autres produits : existence de risques et/ou dommages et/ou dépendance.
 - **usage avec dépendance psychique** : consommation avec perte du contrôle, quels que soient la fréquence et le niveau de la consommation, avec ou sans dommages (trouble de l'usage modéré à sévère, addiction, toxicomanie).

De l'usage au trouble de l'usage... et vice versa

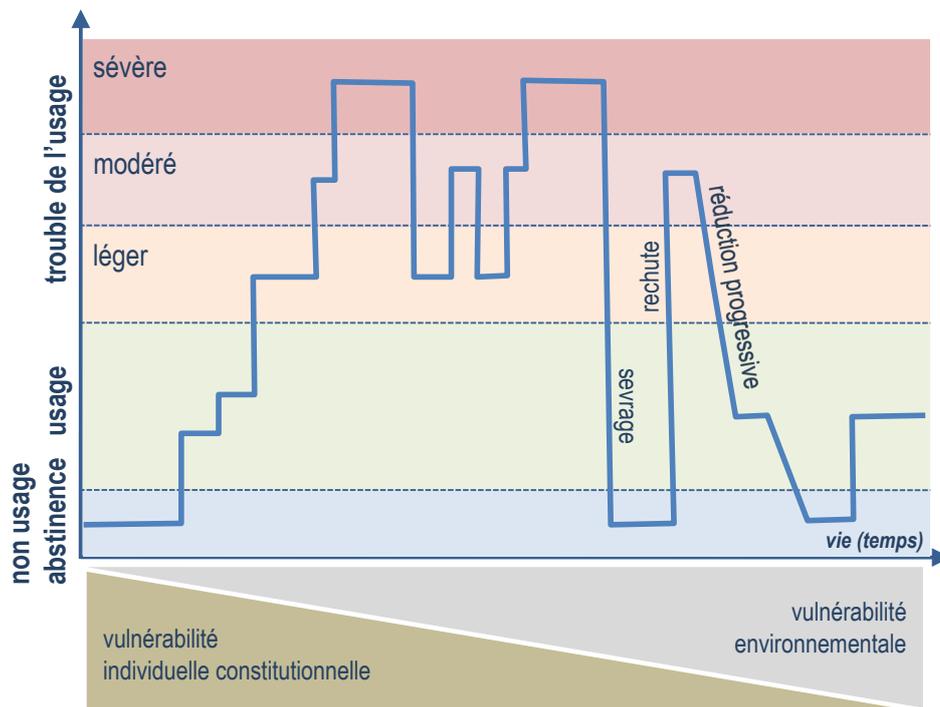
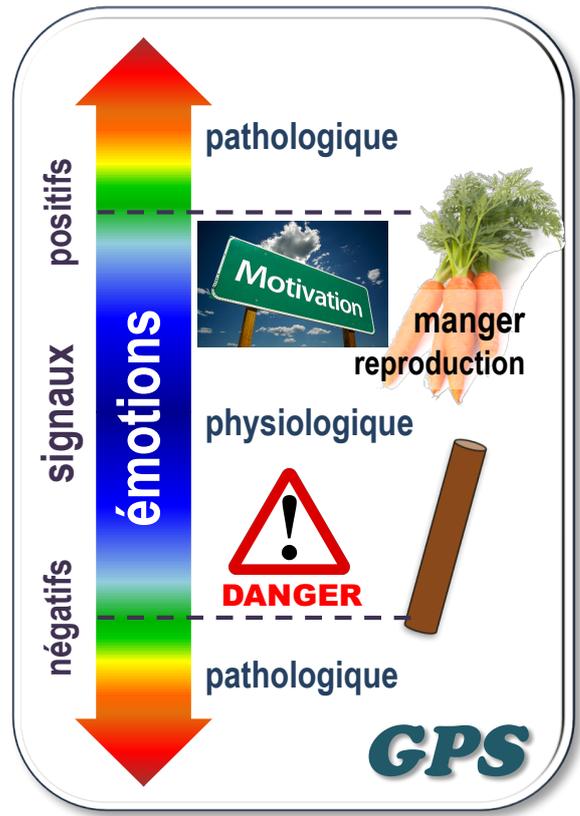
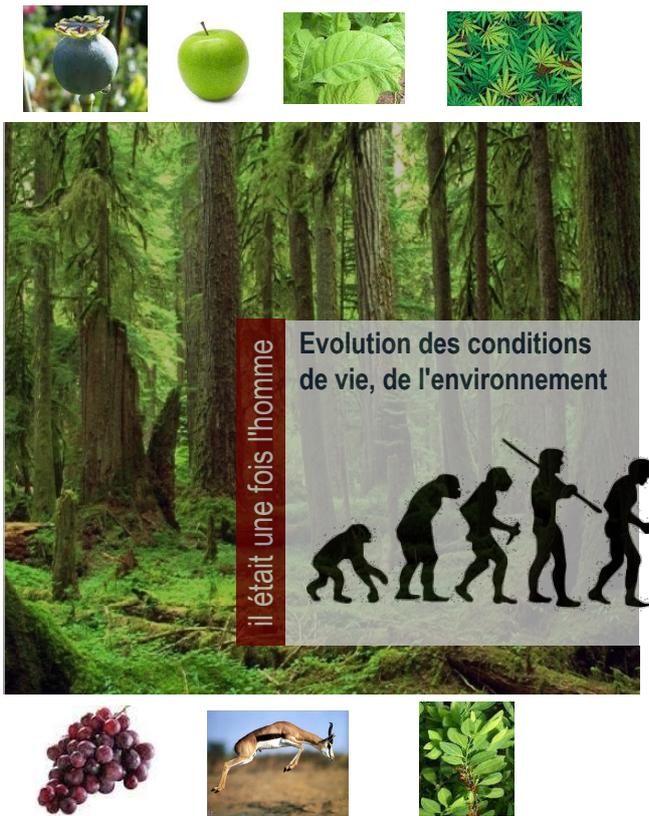


Illustration personnelle

*l'usage : sa plus value
favorise sa répétition*

un intérêt, une motivation

S'adapter... pour vivre... en consommant



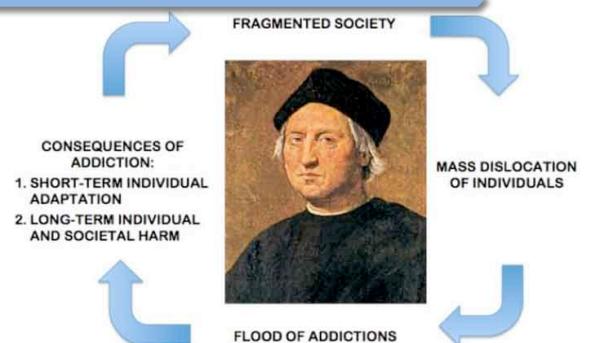
S'adapter... dans un monde moderne



S'adapter... dans un monde moderne



Addictions et évolutions sociétales



Disclocation Theory of Addiction
 A change of venue for Addiction from
 Medicine to Social science. Alexander. 2010



De l'usage... au trouble de l'usage

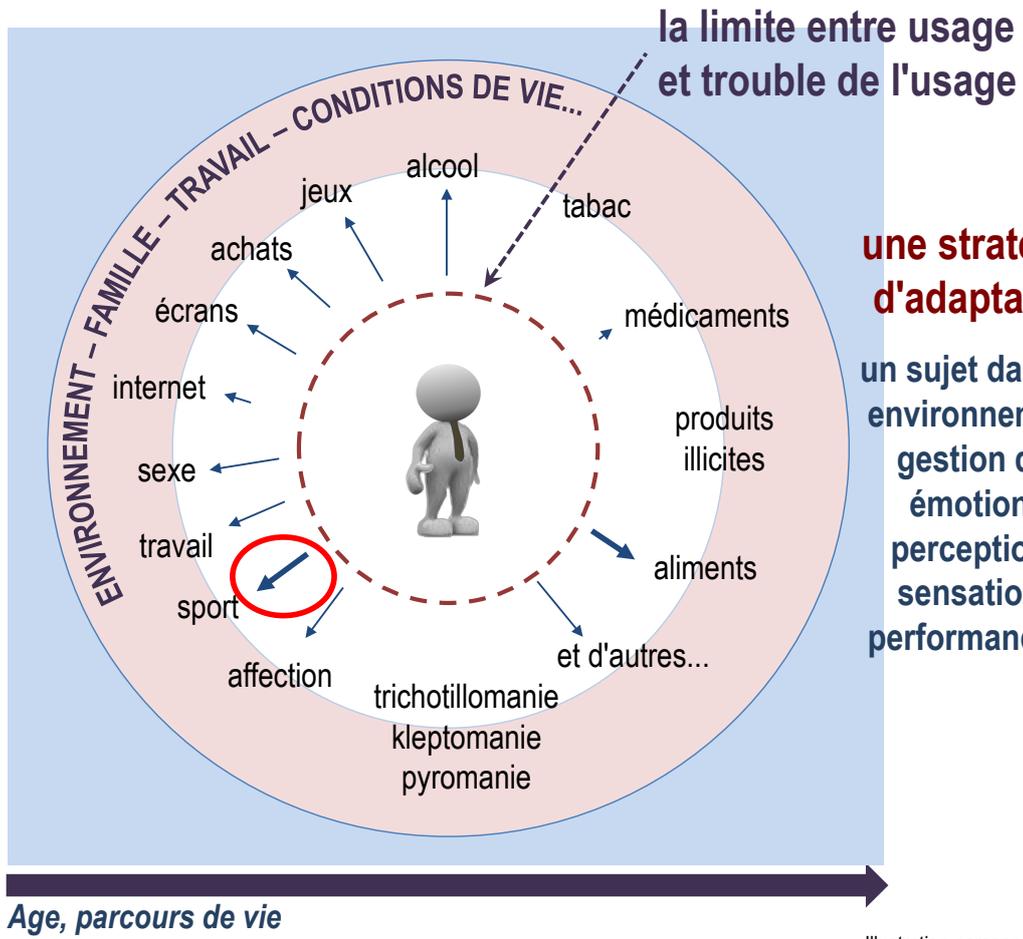


Illustration personnelle

A chacun sa stratégie de choix...

soir

matin

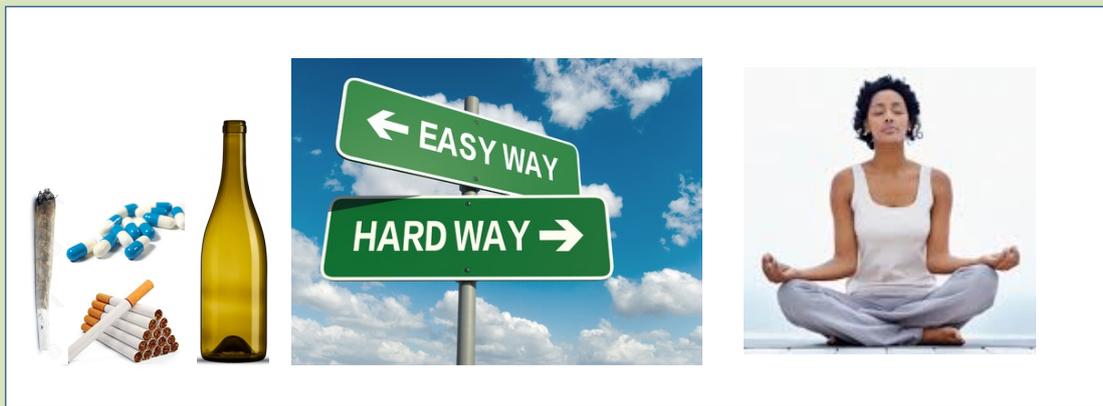
Tension anxieuse

STRESS

RELAX

MORE MORE MORE

Une stratégie facile à s'imposer



facile -
rapide -
puissant -



**économie
psychique**

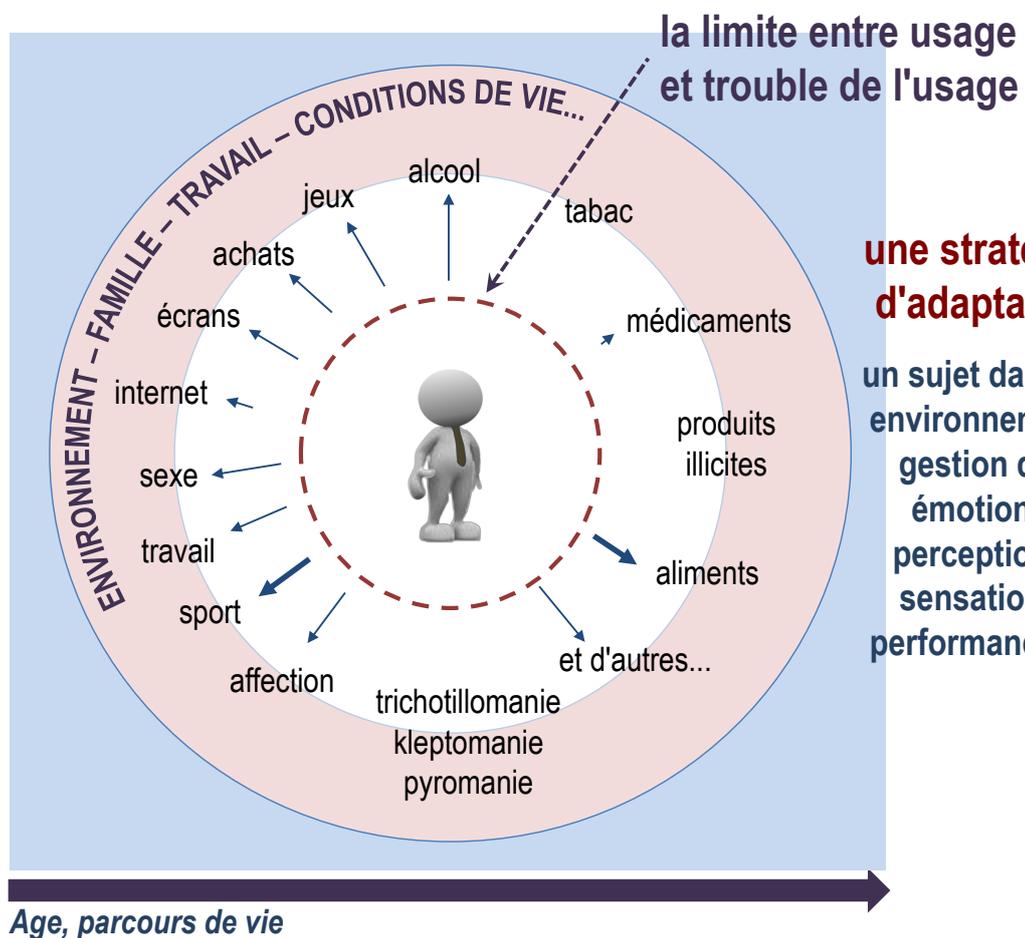


- préparation
- lent
- modéré

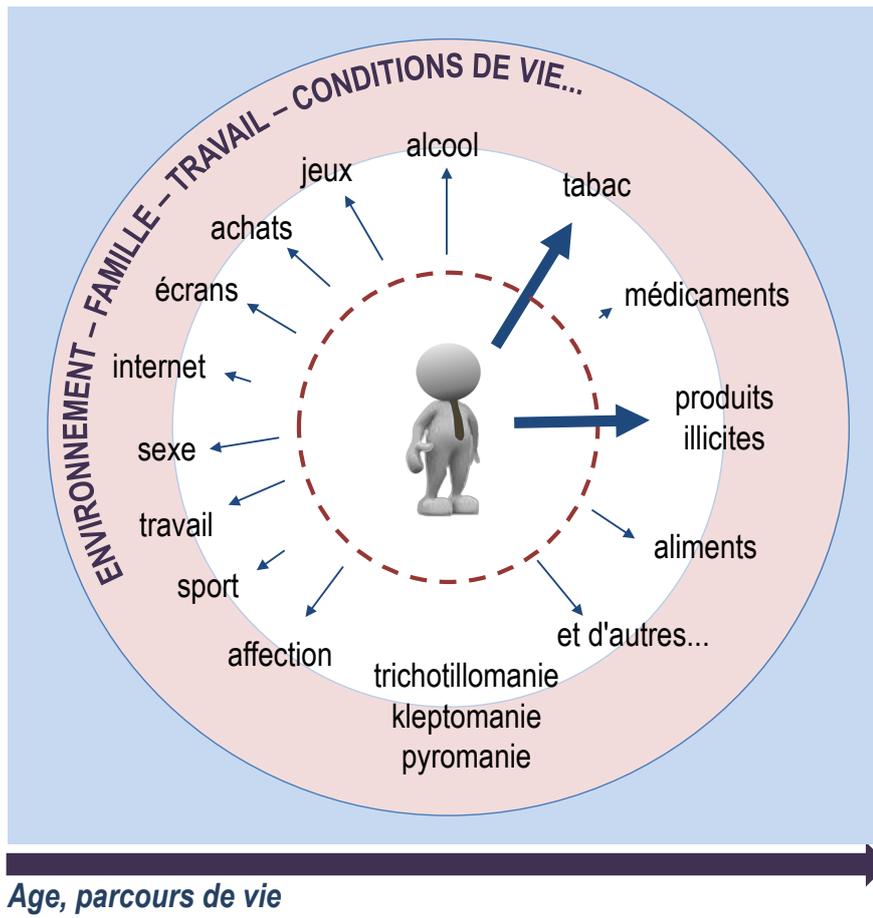
un comportement répété, avec conditionnements
un surapprentissage, une automatisation ➔ **réflexe**

PREVENTION

De l'usage...

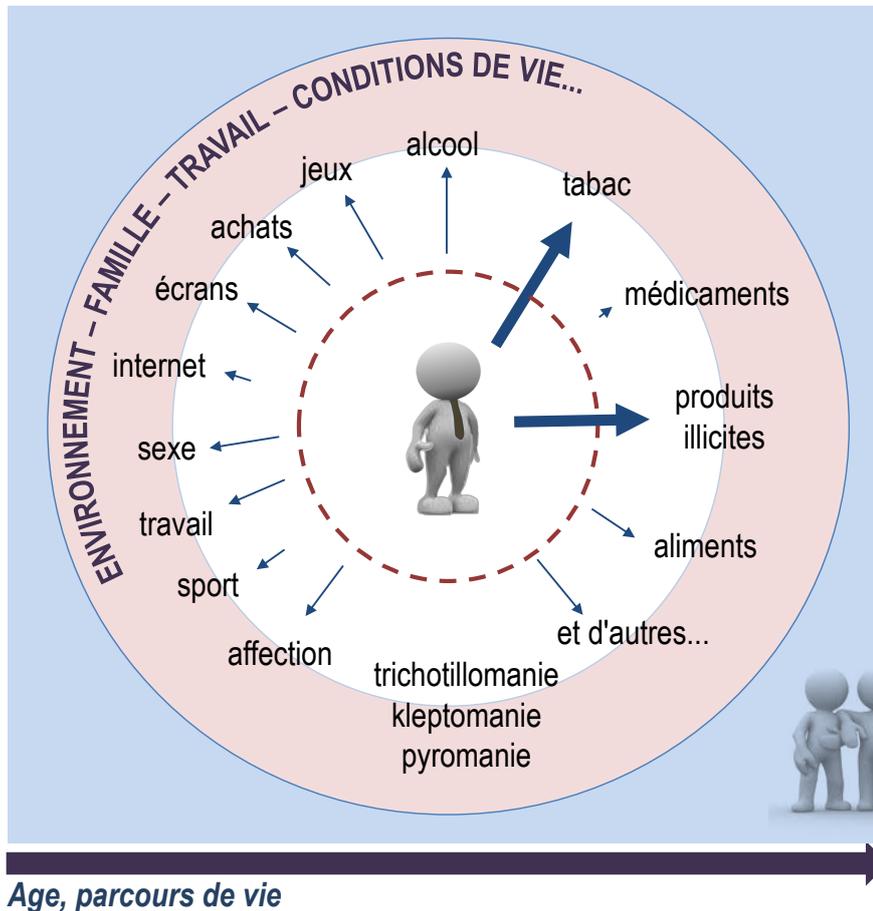


... au trouble de l'usage



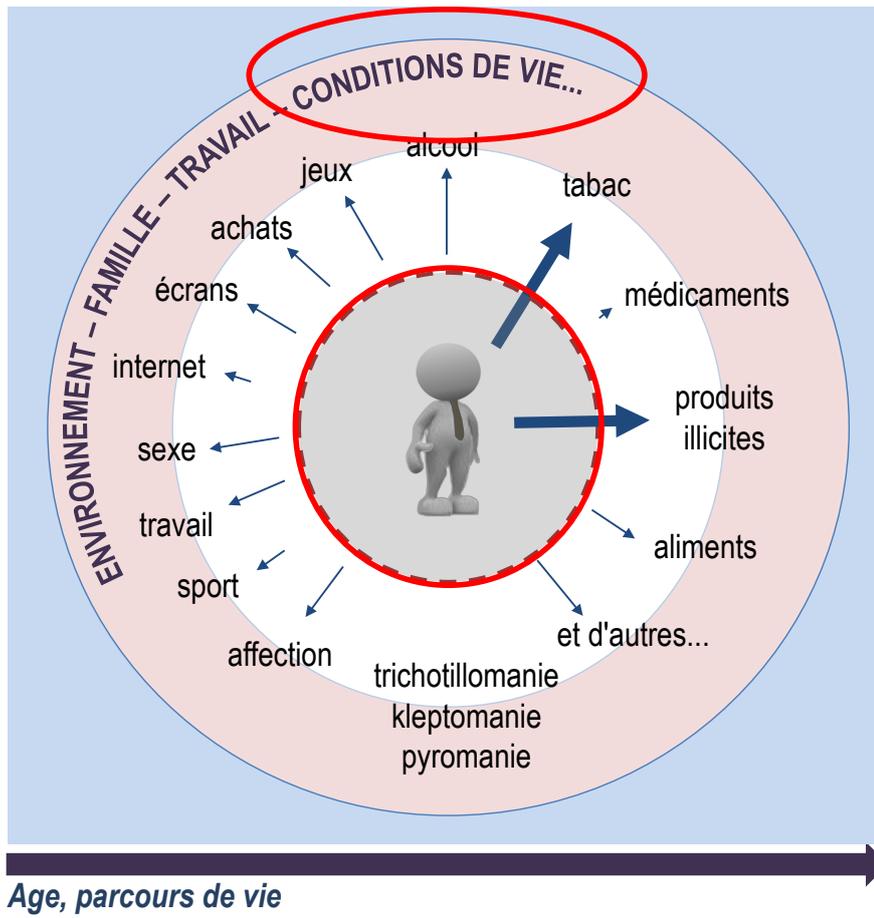
**une stratégie
d'adaptation
délétère
qui débute
QUAND ?**

... au trouble de l'usage



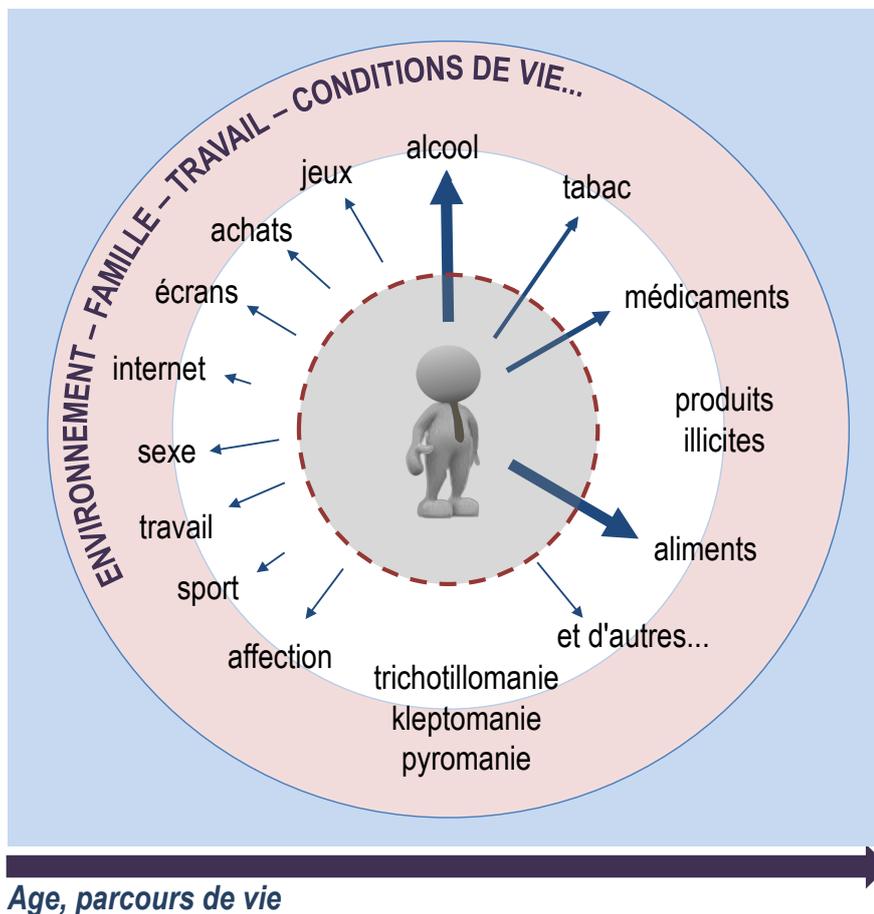
**une stratégie
d'adaptation
délétère
qui débute tôt
adolescence**

... au trouble de l'usage



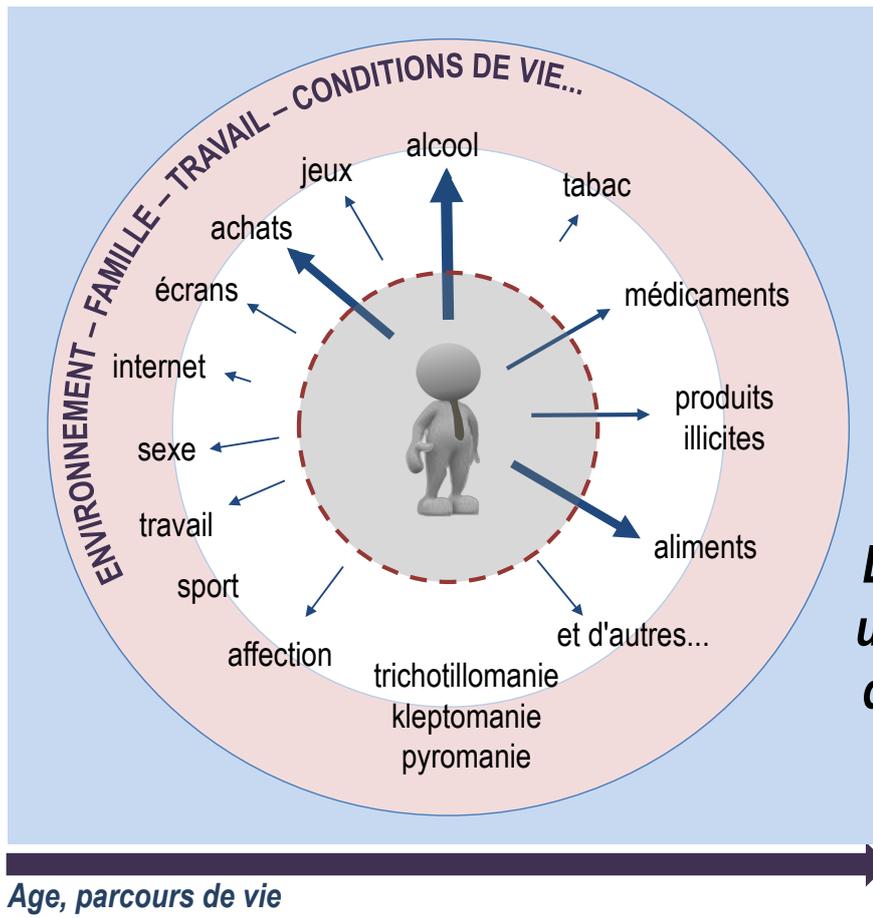
une stratégie d'adaptation délétère

une signature comportementale



une stratégie d'adaptation délétère et interchangeable

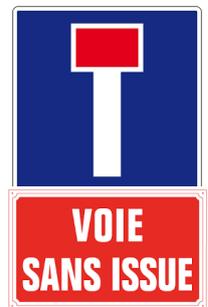
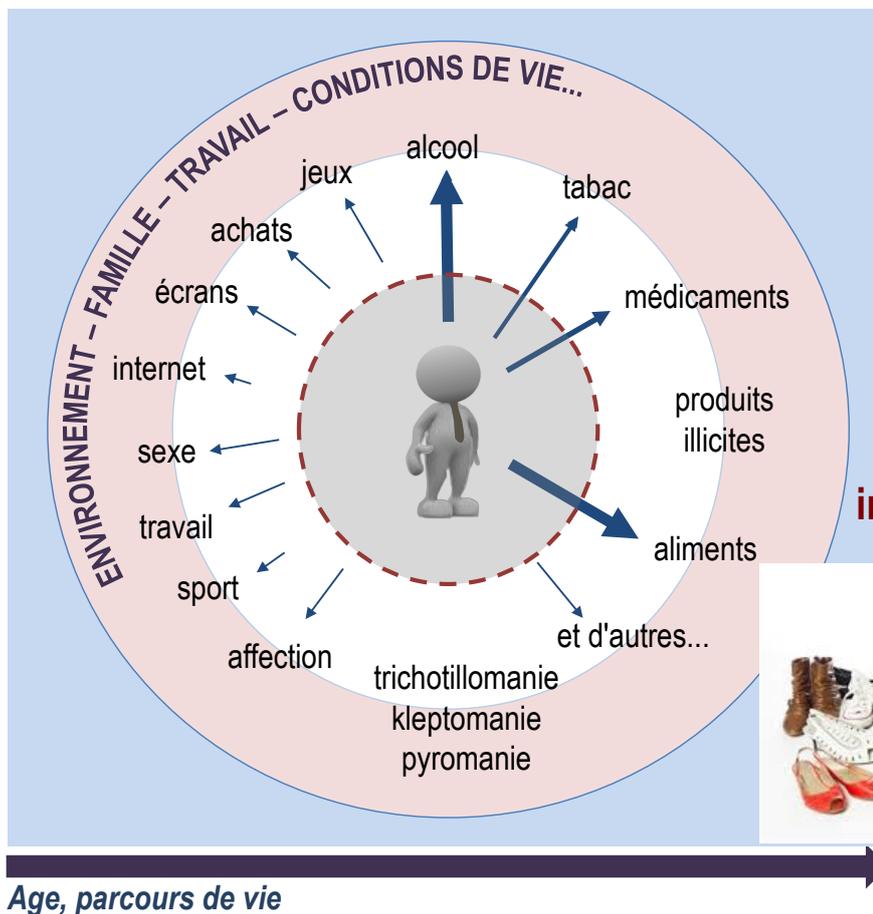
une signature comportementale



une stratégie d'adaptation délétère et interchangeable

L'addiction : une stratégie d'adaptation qui a mal tourné

une signature comportementale

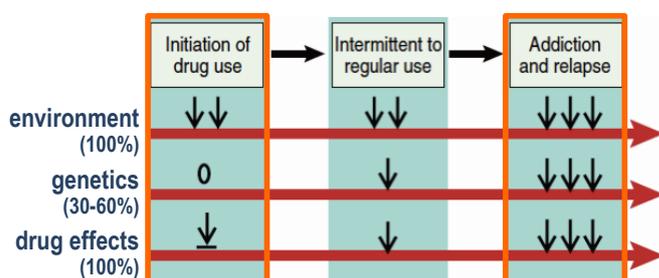
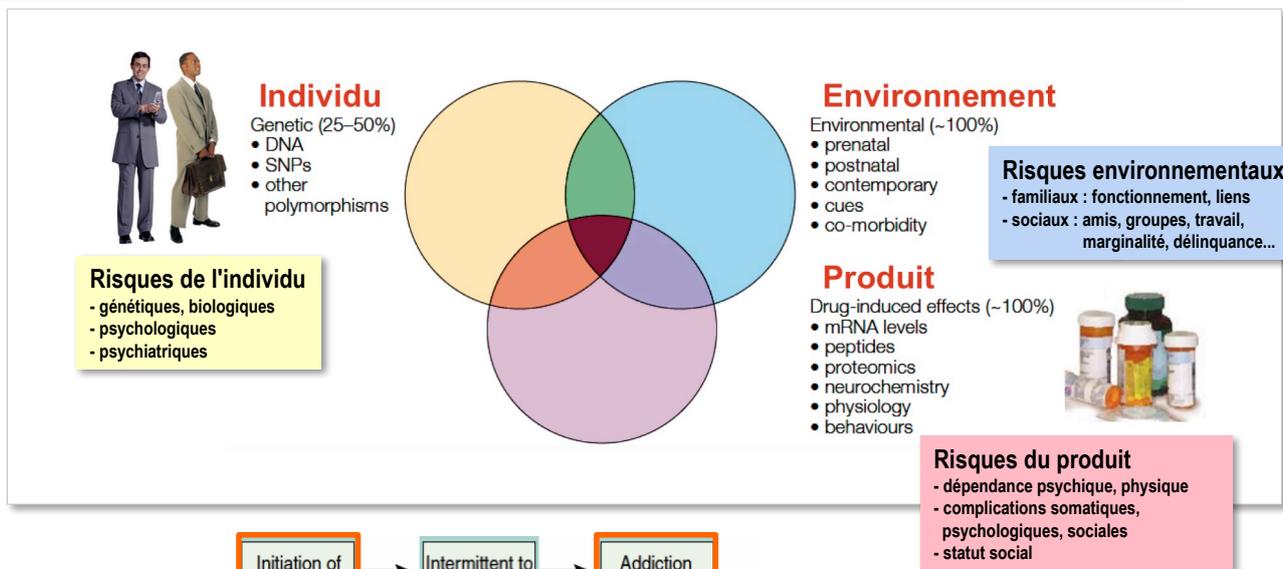


une stratégie d'adaptation délétère et interchangeable



Développement des addictions : qui, quoi, pourquoi et comment ?

La triple interaction



Ce qui fait l'addiction, ce n'est pas le produit... mais l'usage qui en est fait

La triple interaction : le produit

polyconsommations, polyaddictions	Produits illicites				Produits licites		Médicaments	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac	Psychotropes	
	Expérimentateurs	17,0 M	2,2 M	1,7 M	600 000	46,9 M	38,2 M	16 M
	dont usagers dans l'année	4,6 M	450 000	400 000	//	42,8 M	16,0 M	11 M
	dont usagers réguliers	1,4 M	//	//	//	8,7 M	13,3 M	3,8 M
dont usagers quotidiens	700 000	//	//	//	4,6 M	13,3 M	2,4 M	
	jeunes			hommes		femmes		
Addictions comportementales (sans produits ; 2-8%)								
<ul style="list-style-type: none"> - jeu pathologique, addictions aux écrans, cyberaddiction - achats compulsifs, compulsions alimentaires - addiction au sport, au travail - dépendance affective - addiction au sexe, sexualité compulsive - conduites à risque... self-harm / "TS" répétées - kleptomanie, pyromanie, trichotillomanie... 								
SOCIÉTÉ ADDICTOGENE <ul style="list-style-type: none"> - tout (accessibilité) - tout de suite - pas de souffrance - pas de limite 								

Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans. Adapté de OFDT 2017
 Sources : Baromètre Santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HSBC 2010 (Rectorat de Toulouse) // non disponible. Expérimentation : ≥ 1 usage dans la vie. Usage dans l'année ou usage actuel : ≥ 1 fois dans l'année. Usage régulier : alcool ≥ 3 fois/semaine, tabac quotidien, cannabis ≥ 10 fois/mois. Usage quotidien : ≥ 1 fois/jour

Addictogénicité des produits

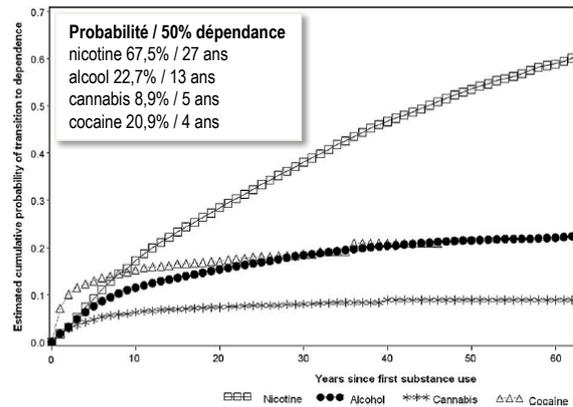
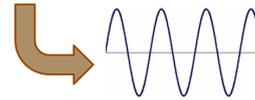
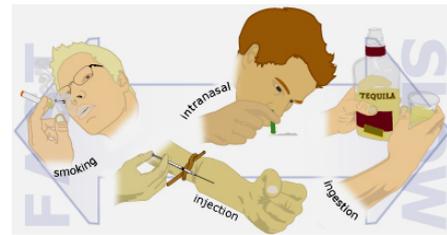
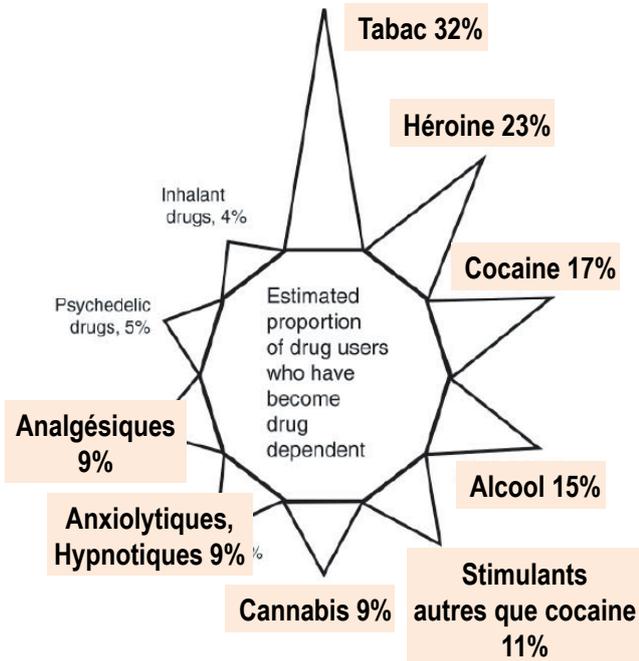
rôle du produit dans la dynamique psychique

pharmacodynamie du produit
syndrome de sevrage spécifique

Addictogénicité des produits (0-3)	dépendances		développement d'une addiction	usagers (en millions)		
	psy	phy		dans l'année	réguliers	quotidiens
héroïne	3,0	3,0	23%
cocaïne	2,8	1,3	17-21%	0,45
alcool	2,6	1,8	5-23%	42,8	8,7	4,6
tabac	2,6	1,8	32-68%	16,0	13,3	13,3
BZD	2,1	1,8	2-9%	11*	3,8*	2,4*
amphétamines	1,9	1,1	11%
cannabis	1,7	0,8	9-17-25-50%	4,6	1,4	0,7
ecstasy	1,2	0,7	...	0,4
LSD	1,1	0,3

* psychotropes

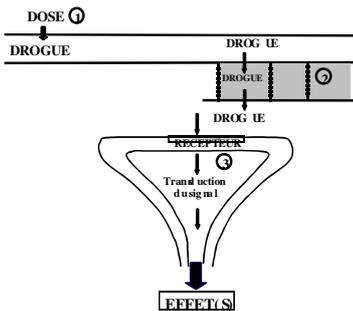
Addictogénicité des produits



Antony et al. Exp Clin Psychopharmacol 1994

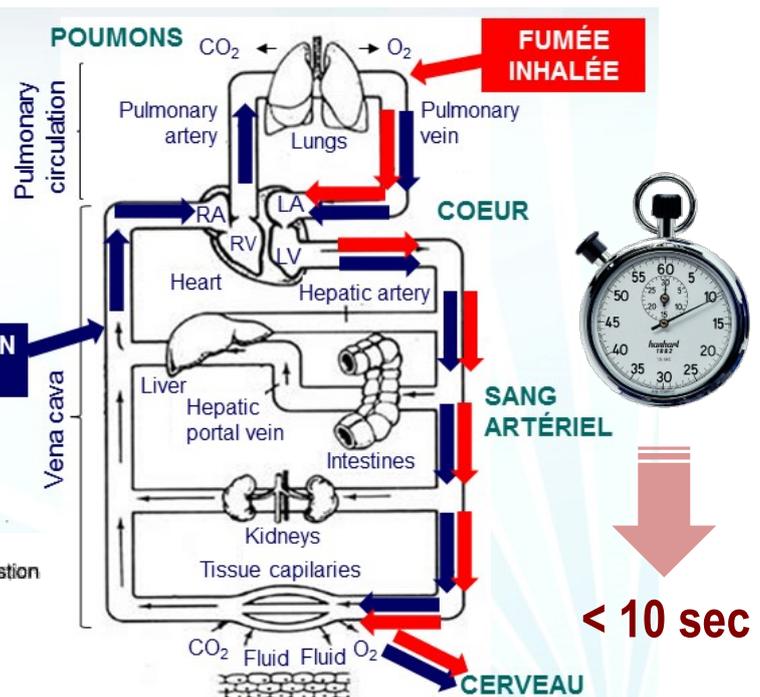
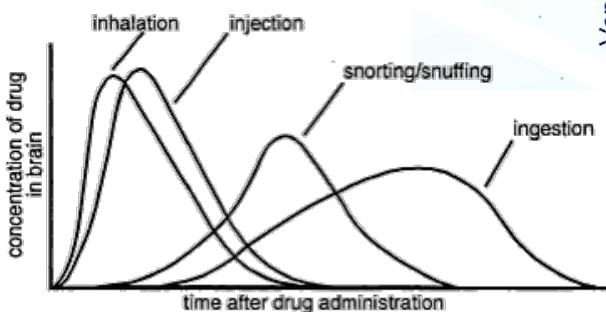
Lopez-Quintero et al. Drug Alc Dep 2010

Risque addictif : rôle de la pharmacocinétique



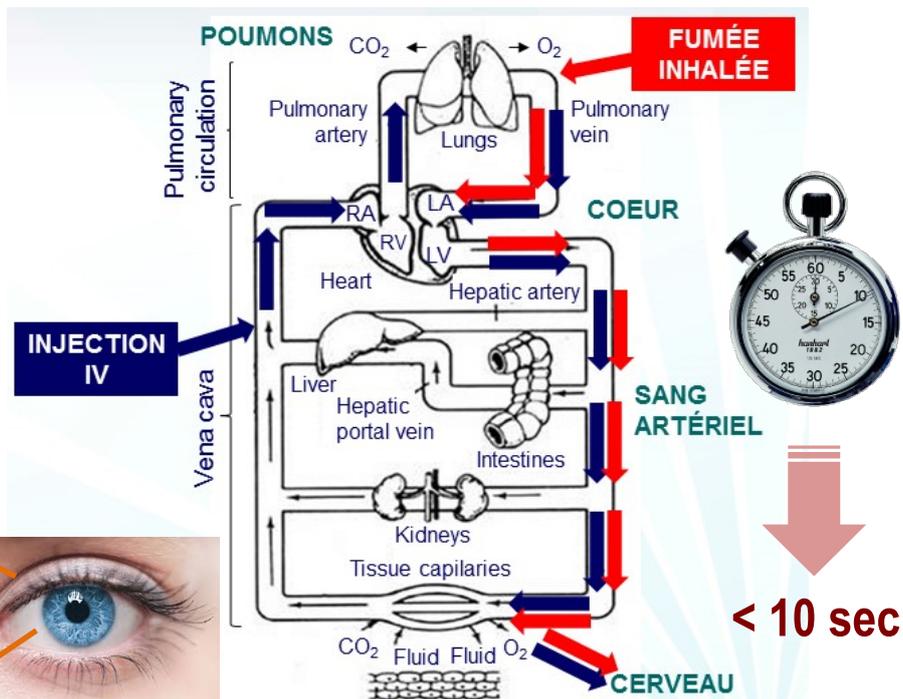
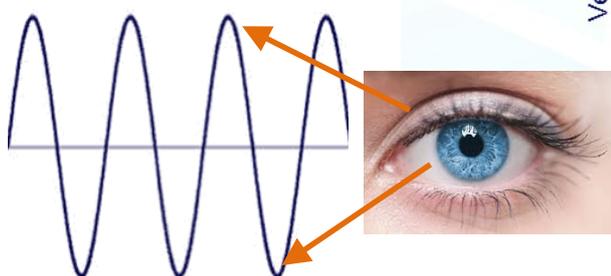
Passage de la barrière cérébrale diacétylmorphine (héroïne) > morphine

INJECTION IV



Risque addictif : rôle de la pharmacocinétique

1. rapidité de l'effet (pic)
 2. intensité de l'effet
 3. durée d'action limitée
- répétition du comportement
 - montagnes russes émotionnelles
 - contre-régulations neurobiologiques



Addictogénicité des produits



ACCES

- acceptabilité
- facilité d'achat et de consommation
- coût

AGE

- âge de début
- conditionnements comportementaux précoces

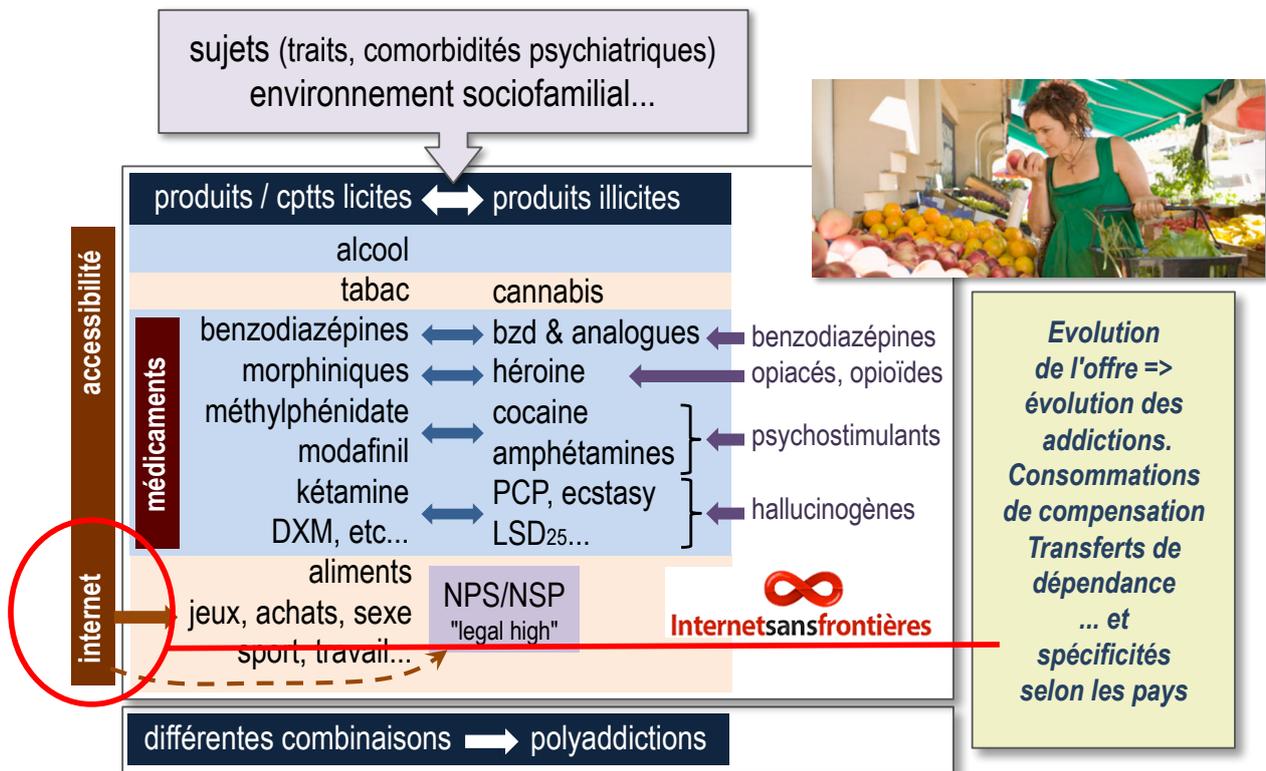
EFFETS

- recherchés
- "indésirables"

DANGÉROSITÉ

- aiguë / chronique

Les écosystèmes des addictions



Pennel et Dematteis. Ann Med Psychol 2018

Du produit... au sujet

puissant, rapide, court

accessibilité au produit
acceptabilité sociétale

effets **psychiques** : "bénéfiques"
l'addiction : pas le produit mais l'usage qui en est fait

dépendance **physique**
tolérance, signes de sevrage

triple interaction

VULNERABILITES / SUJET

ATCD personnel / familial

- **psychiatriques** : **pathologie duelle**
- **co-addictions** ; **priming**

AGE

VULNERABILITES / ENVIRONNEMENT

programme "Housing first"

Qui, pourquoi et comment ?

La triple interaction : le sujet

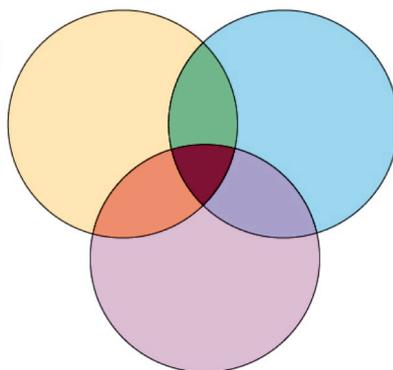


Individu

- Genetic (25–50%)
- DNA
 - SNPs
 - other polymorphisms

Risques de l'individu

- génétiques, biologiques
- psychologiques
- psychiatriques



Environnement

Environmental (~100%)

- prenatal
- postnatal
- contemporary
- cues
- co-morbidity

Risques environnementaux

- familiaux : fonctionnement, liens
- sociaux : amis, groupes, travail, marginalité, délinquance...

Produit

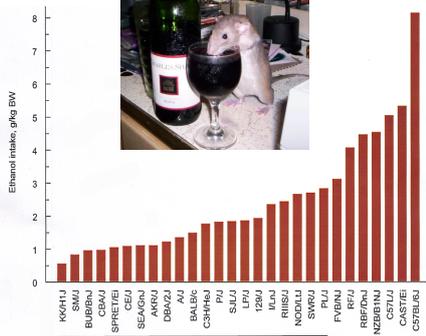
Drug-induced effects (~100%)

- mRNA levels
- peptides
- proteomics
- neurochemistry
- physiology
- behaviours



Risques du produit

- dépendance psychique, physique
- complications somatiques, psychologiques, sociales
- statut social



Le pouvoir addictogène de **certaines substances** ne s'exprime que chez **certaines individus** et dans **certaines circonstances** !



... on ne naît pas "Addict"

Vulnérabilité génétique

✓ Addictions aux produits

- sujets abuseurs ou dépendants à une substance
=> risque x 7 de dépendance à 1 autre substance
- antécédent familial de dépendance à l'alcool
=> risque x 3 de dépendance (alcool, autres...)

✓ Addictions sans produit

- joueurs pathologiques => consommation alcool (75%) tabac (60%), drogues (38%)
- jeu pathologique x 8 chez alcoolo-dépendant

Gene	Protein	System	Chromosomal location*
OPRM1	μ opioid receptor	Opioid	6q24-q25
OPRK1	κ opioid receptor	Opioid	8q11.2
PDYN	Preprodynorphin	Opioid	20pter-p12.2
TH	Tyrosine hydroxylase	Dopaminergic	11p15.5
DRD2	Dopamine receptor D2	Dopaminergic	11q23
DRD3	Dopamine receptor D3	Dopaminergic	3q13.3
DRD4	Dopamine receptor D4	Dopaminergic	11p15.5
DBH	Dopamine β-hydroxylase	Dopaminergic	9q34
DAT (SLC6A3)	Dopamine transporter	Dopaminergic	5p15.3
TPH1	Tryptophan hydroxylase 1	Serotonergic	11p15.3-p14
TPH2	Tryptophan hydroxylase 2	Serotonergic	12q21.1
HTT	Huntingtin		4p16.3
HTT	Huntingtin		4p16.3
SEF	Sequestin 1		12q12
MAO	monoamine oxidase A	serotonergic	
COMT	Catechol-O-methyl transferase	Catecholaminergic	22q11.2
GABRA1	GABA receptor subunit α-1	GABAergic	5q34-q35
GABRA6	GABA receptor subunit α-6	GABAergic	5q31.1-q35
GABRB1	GABA receptor subunit β-1	GABAergic	4p13-p12
CHRM2	Muscarinic acetylcholine receptor M2	Cholinergic	7q35-q36
CNR1	Cannabinoid receptor 1	Cannabinoid	6q14-q15
FAAH	Fatty acid amide hydrolase	Cannabinoid	1p35-34
NPY	Neuropeptide Y	Neuromodulatory	7p15.1
ADH1B	Alcohol dehydrogenase 1B	Ethanol metabolism	4q22
ADH1C	Alcohol dehydrogenase 1C	Ethanol metabolism	4q22
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase 2	Ethanol metabolism	12q24.2
CYP2D6	Cytochrome CYP450	Drug metabolism	22q13.1
ANKK1	Ankyrin repeat and kinase domain-containing 1	Signal transduction (predicted)	11q23.2

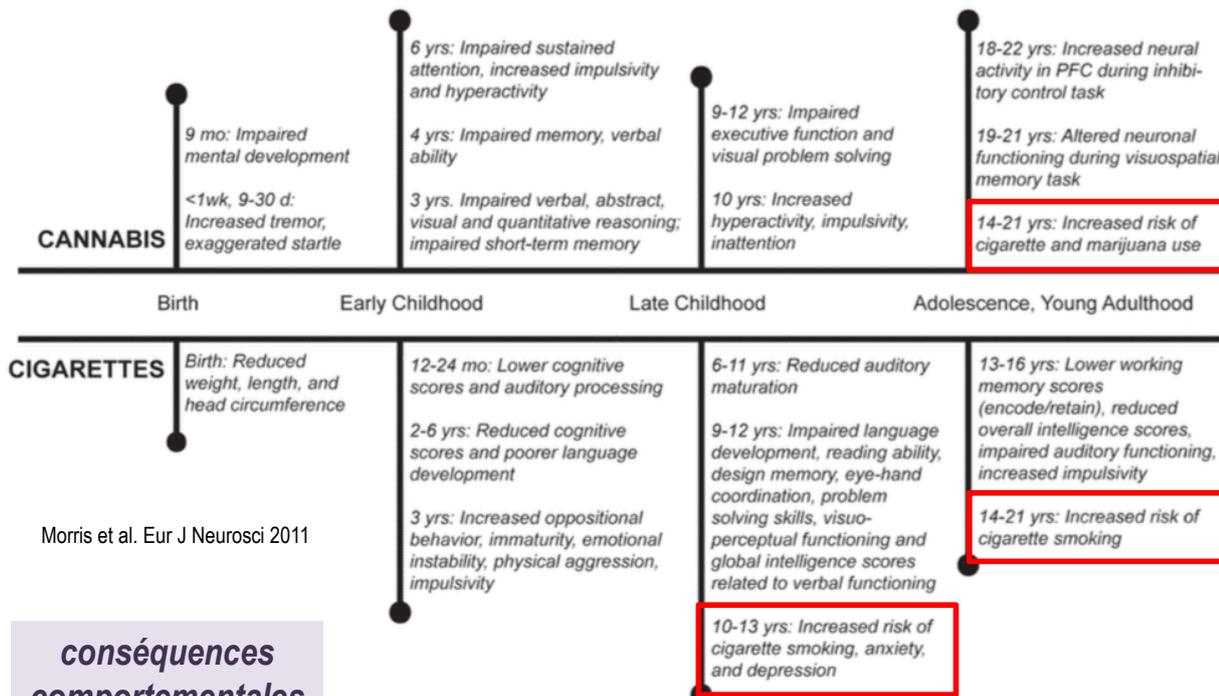
EPIGENETIQUE

Une hérédité multigénique
40-60% du risque addictif
substratum des polyaddictions

Altérations épigénétiques

Kreek et al. Nat Neurosci 2005

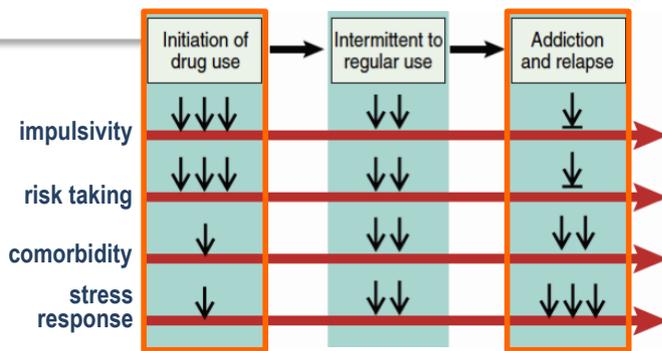
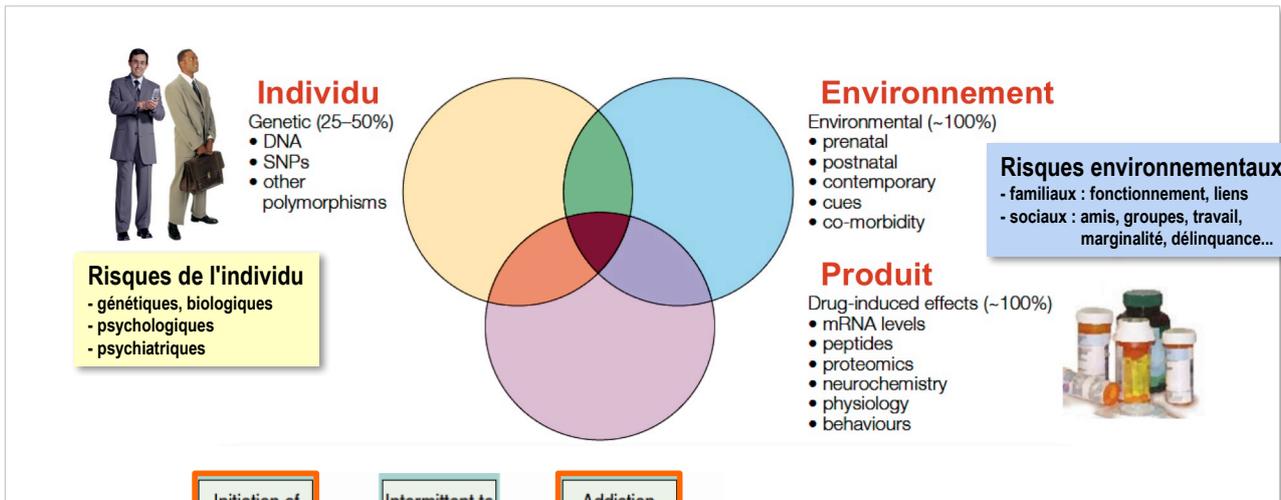
Exposition prénatale : tabac, cannabis



conséquences
comportementales
et addictives

Epigenetic alterations. Yohn et al. Proh Biophys Mol Biol 2015

La triple interaction : le sujet



Vulnérabilités liées à l'individu

- âge de début
- vulnérabilité psychologique, psychiatrique
- troubles du sommeil

Kreek et al. Nat Neurosci 2005

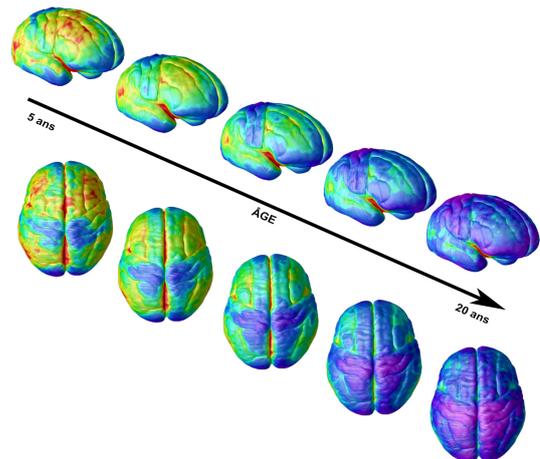
L'âge : un facteur de vulnérabilité



outil relationnel

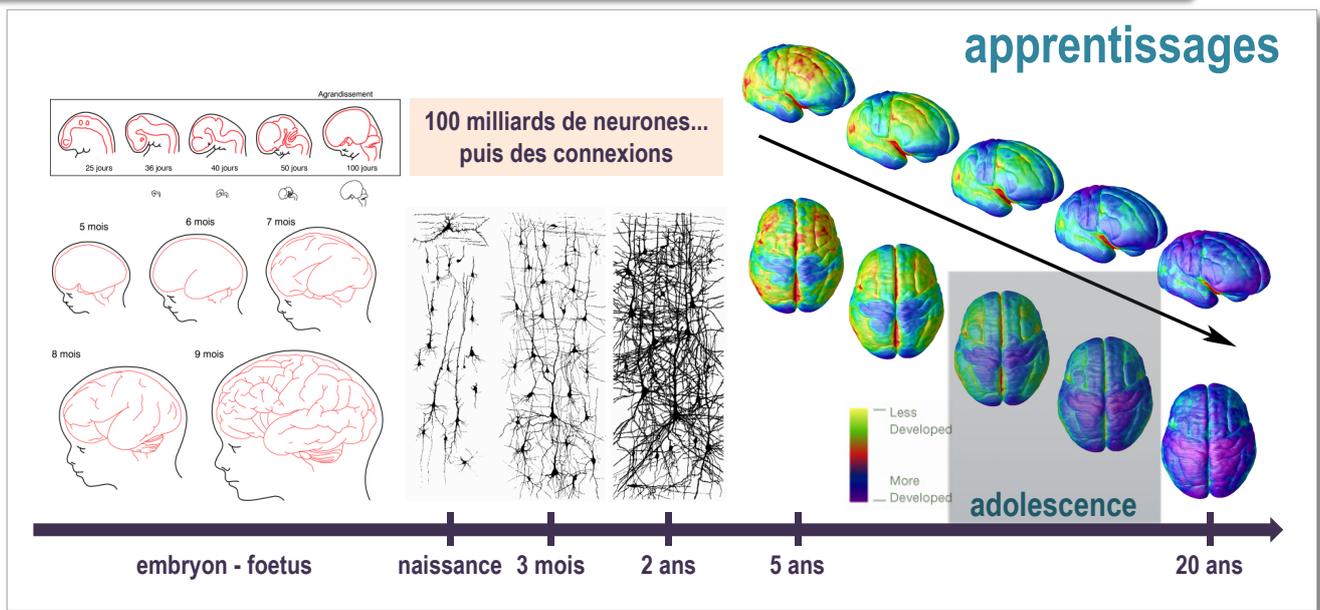


outil émotionnel



un cerveau qui favorise
les premiers usages
impulsivité, immédiateté
sans se soucier
des conséquences
une société "no limit"

Le cerveau se forme jusqu'à 25 ans...



- impacts sur la maturation
- conséquences tissulaires



- développement d'addictions (priming)
- conséquences cognitives
- conséquences psychologiques

Vulnérabilité individuelle

Tempérament

attitudes, comportements prédictifs de l'utilisation d'OH, de drogues à l'adolescence

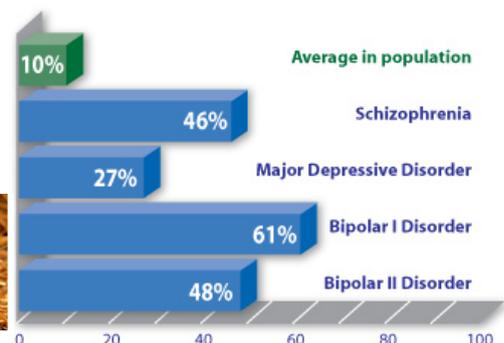
- **recherche de sensations**, de nouveauté
- **faible évitement du danger**
- **états d'hyperactivité**
- **réactions émotionnelles excessives** / retour lent post-stress
- **difficulté à faire face aux événements**, relations instables
- **faible estime de soi**, timidité



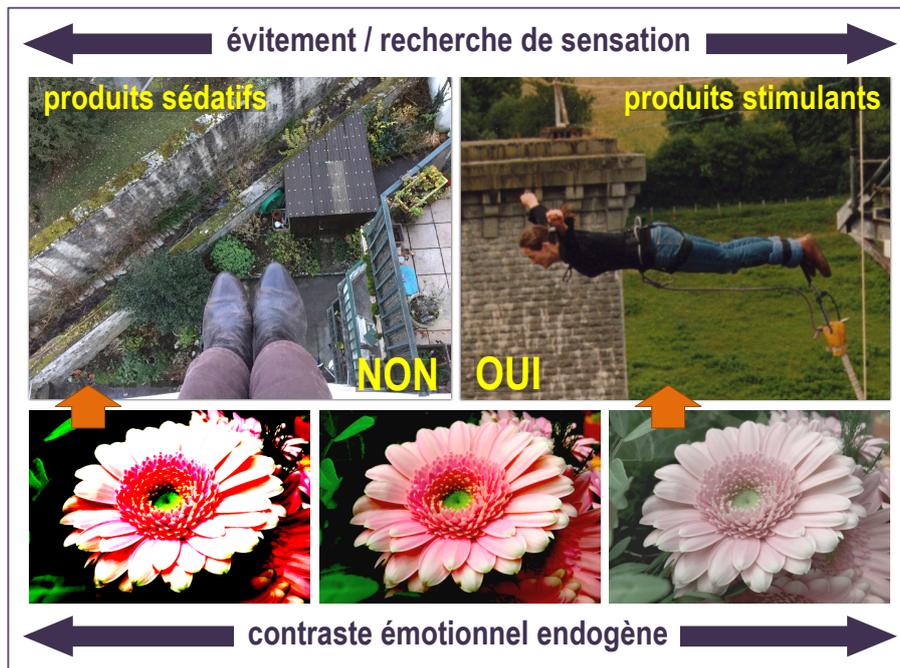
Troubles psychiatriques et addictions aux produits

Comorbidités psychiatriques

- troubles psychopathologiques
- Troubles de la personnalité antisociale, abandonnique...
- Troubles de l'humeur : dépressions...

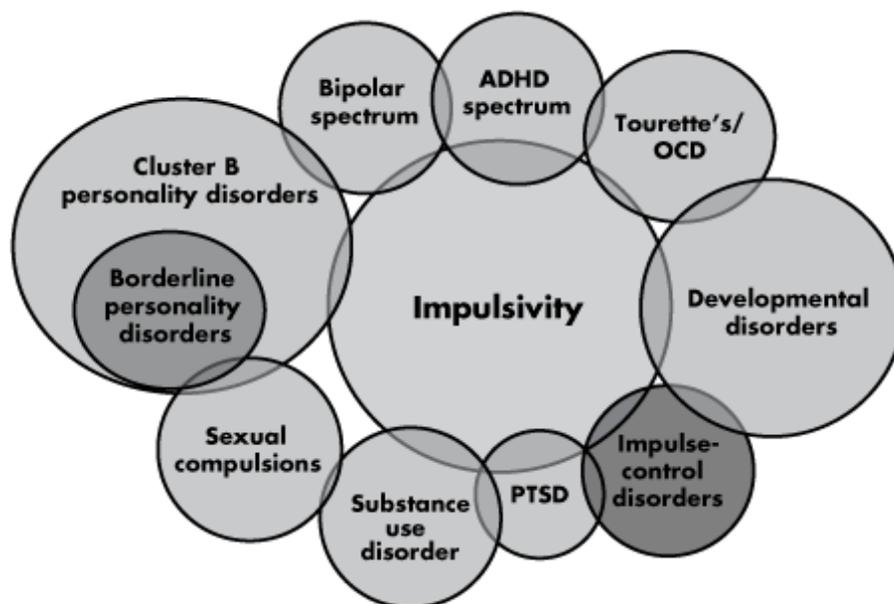


Vulnérabilité individuelle



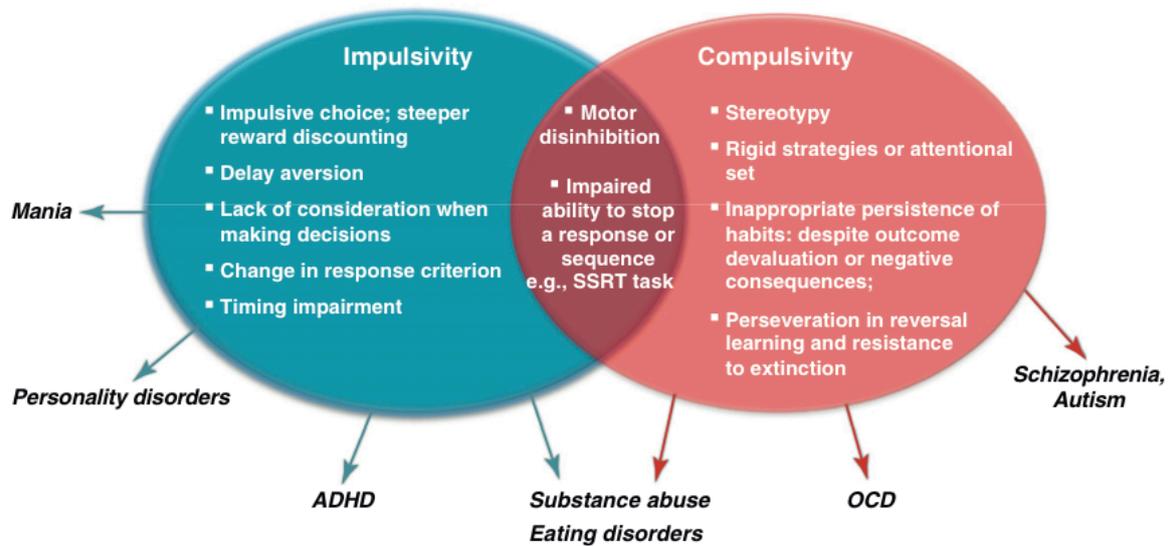
Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

Impulsivité : un symptôme transdiagnostique



Copyright © American Psychiatric Publishing, Inc., or American Psychiatric Association, unless otherwise indicated in figure legend. All rights reserved.

De l'impulsivité aux compulsions



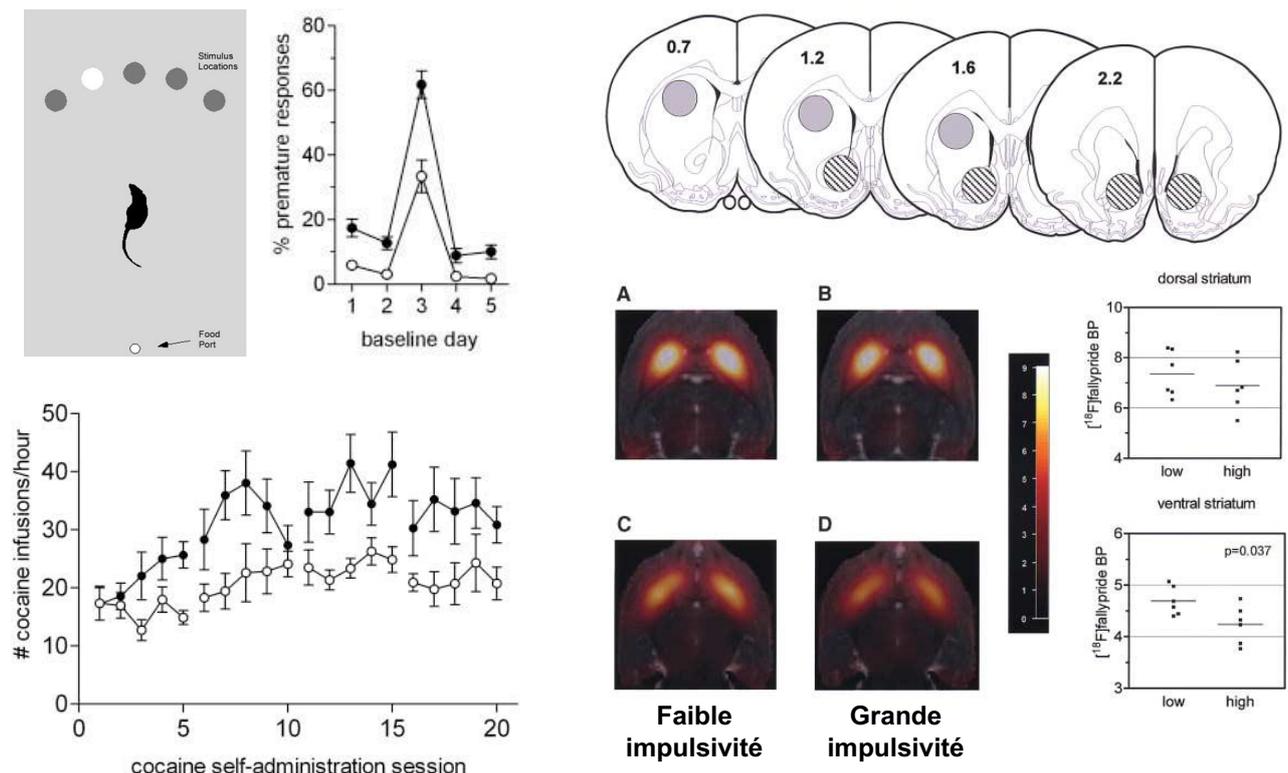
“Actions which are poorly conceived, prematurely expressed, unduly risky or inappropriate to the situation and that often result in undesirable consequences” [8]

“Actions which persist inappropriate to the situation, have no obvious relationship to the overall goal and which often result in undesirable consequences” [10]

TRENDS in Cognitive Sciences

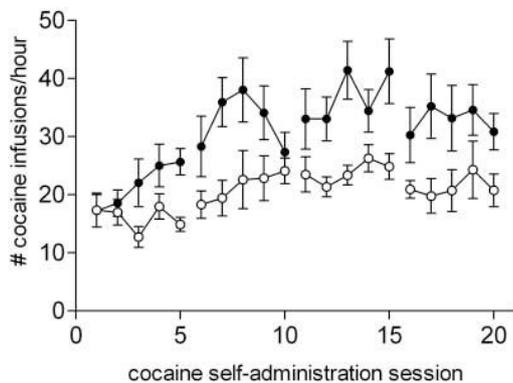
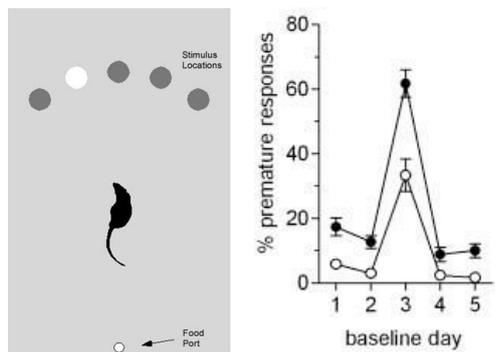
Robins et al. Trends Cog Sci 2012

Impulsivité et récepteurs dopaminergiques

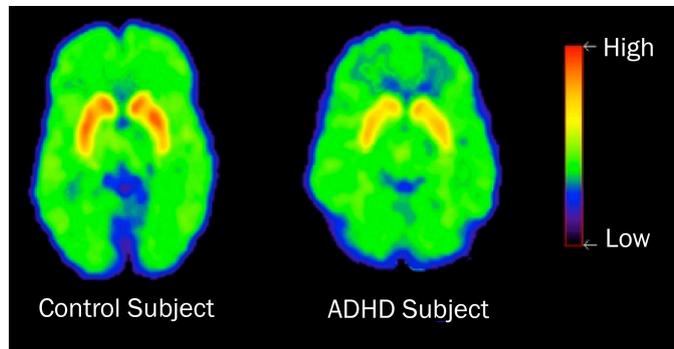


Dalley et al. Science 2007

Impulsivité et récepteurs dopaminergiques



TDAH et dopamine

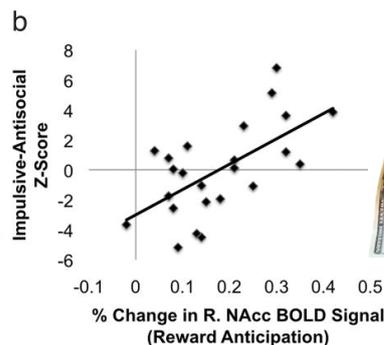
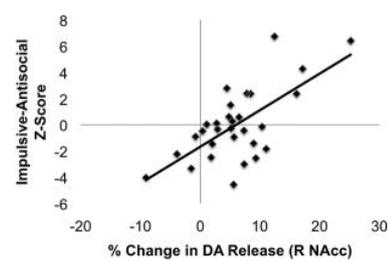
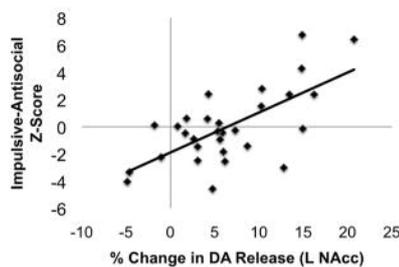
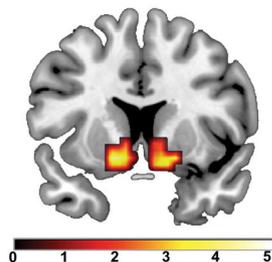


TDA/H +/- comorbidités
 cocaïne, amphétamines, alcool, opiacés cannabis,
 etc
 25% des troubles de l'usage d'alcool et autres produits. 20-
 50% des sujets THADA ; trouble de l'usage d'alcool ou autre
 produit

Dalley et al. Science 2007

Impulsivité et récepteurs dopaminergiques

Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits

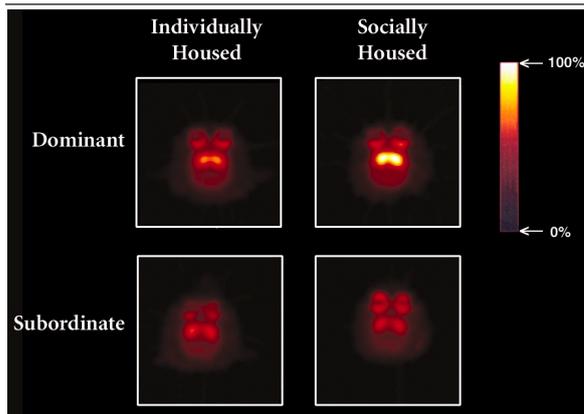


Buckholz et al. Nat Neuroscience 2010

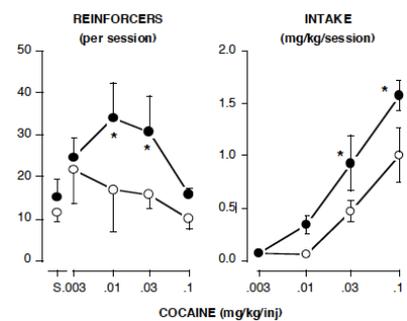
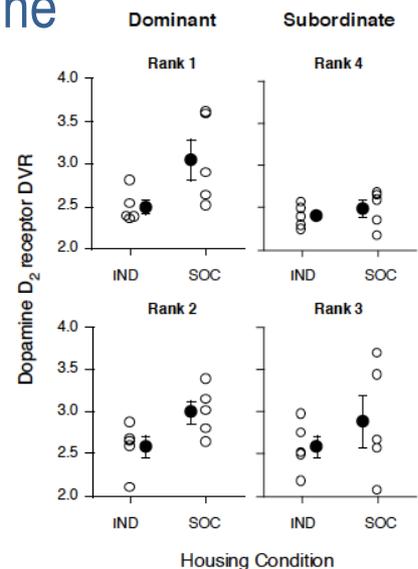
Social dominance in monkeys: dopamine D2-R and cocaine self-administration

Table 1. Dopaminergic characteristics of monkeys.

Social rank ^a	[¹⁸ F]FCP distribution volume ratios		
	Individually housed	Socially housed	Percent change
1	2.49 ± 0.08	3.04 ± 0.23 ^{b,c}	+22.0 ± 8.8
2	2.58 ± 0.13	2.99 ± 0.13	+16.7 ± 6.0
3	2.58 ± 0.13	2.88 ± 0.30	+13.4 ± 15.3
4	2.40 ± 0.06	2.49 ± 0.10	+3.9 ± 5.3



Morgan et al. Nat Neurosci 2002



Vulnérabilité individuelle

Tempérament

attitudes, comportements prédictifs de l'utilisation d'OH, de drogues à l'adolescence

- recherche de sensations, de nouveauté
- faible évitement du danger
- états d'hyperactivité
- réactions émotionnelles excessives / retour lent post-stress
- difficulté à faire face aux événements, relations instables
- faible estime de soi, timidité

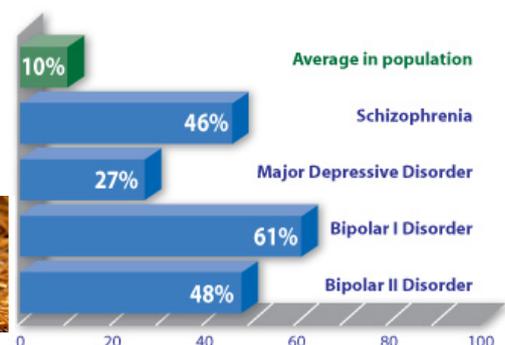


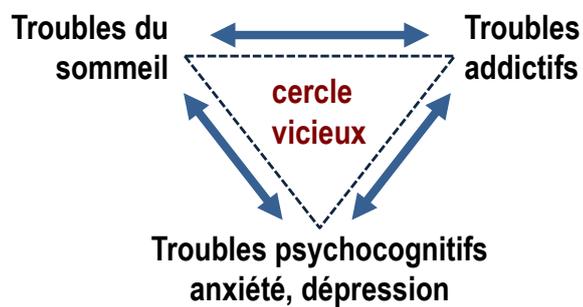
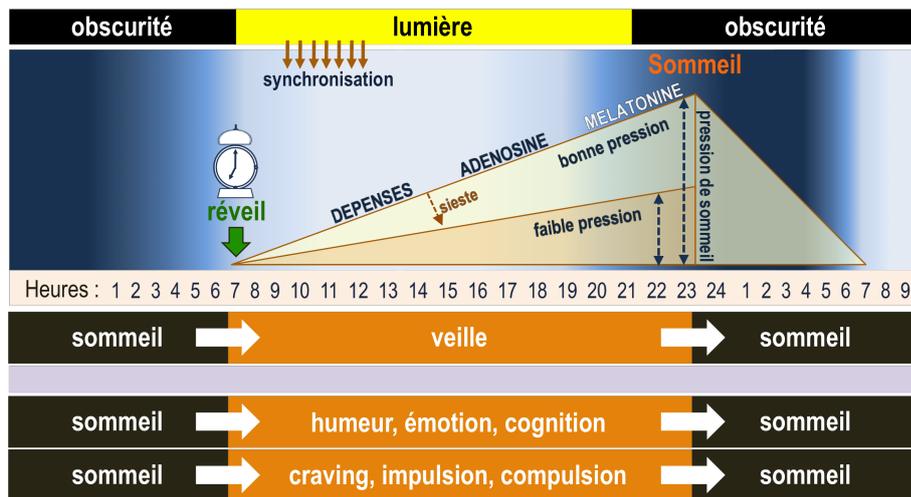
Troubles psychiatriques et addictions aux produits

Comorbidités psychiatriques

- troubles psychopathologiques
- Troubles de la personnalité antisociale, abandonnique...
- Troubles de l'humeur : dépressions...

Attention au sommeil

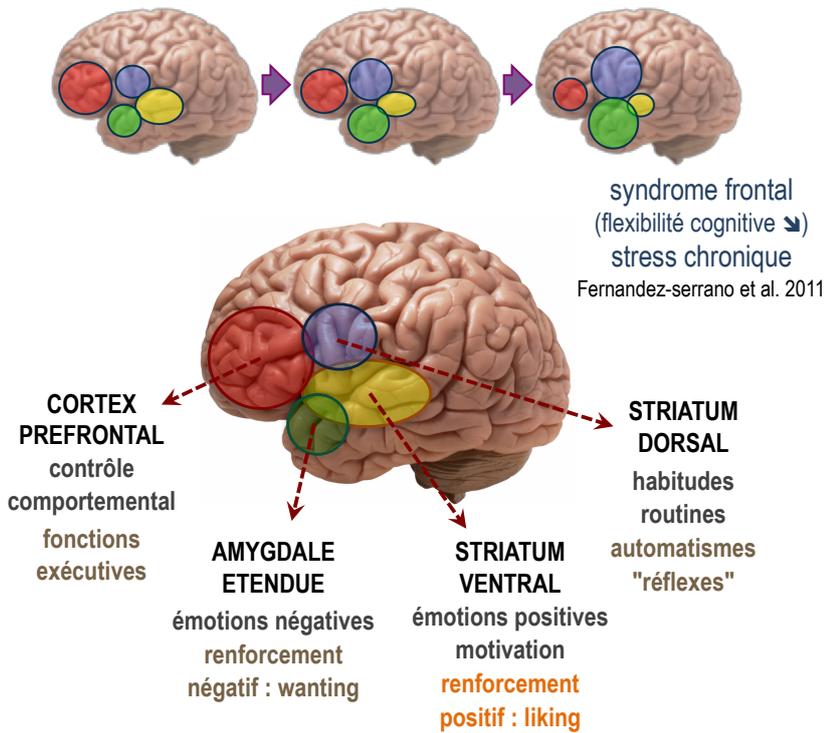




Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

*De l'usage au
trouble de l'usage*

Voies et répertoire comportemental communs



Addiction ready !

Control
Craving
Compulsion
Conséquences

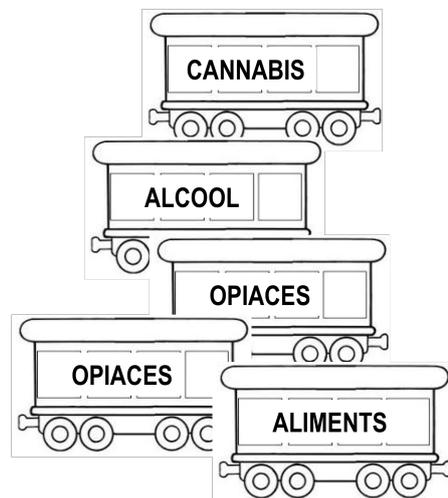
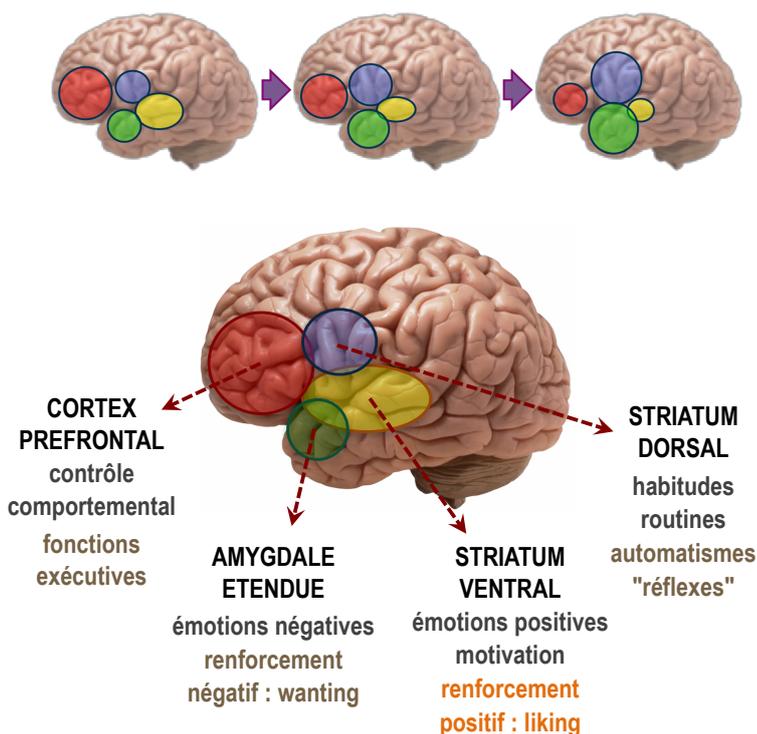
4C

+
- effets pharmacologiques spécifiques
- modes de consommation

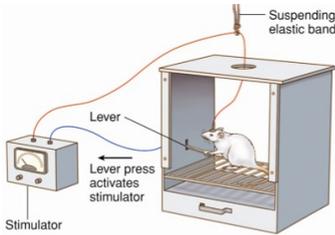
répétition du comportement
capacité d'adaptation

Dematteis et Pennel. Ann Med Psychol 2018

Voies et répertoire comportemental communs

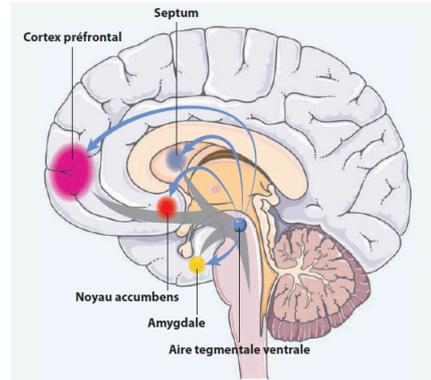


D'abord de la gratification... : renforcement positif

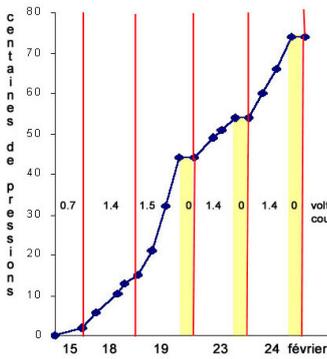


James Olds

Olds & Milner. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 1954



Circuit mésocorticolimbique



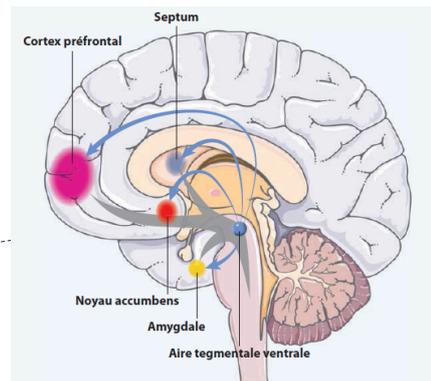
Systèmes d'adaptation : survie de l'individu, survie de l'espèce

Les produits addictifs
 - détournent à leur profit les circuits de la **motivation**
 - modifient les circuits des **émotions** et des **habitudes**

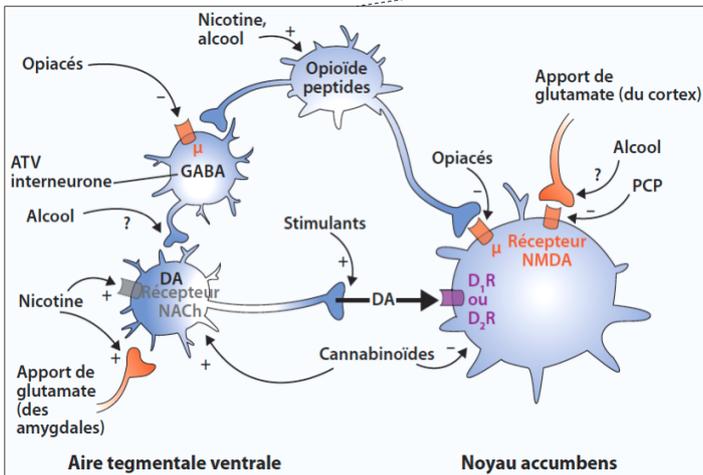
D'abord de la gratification... : renforcement positif

- survie de l'individu : manger
- survie de l'espèce : se reproduire
- s'adapter : motivation à mettre en place des nouveaux comportements

- compulsions alimentaires
- sexe
- sport, travail



Circuit de la récompense : circuit dopaminergique mésolimbique et mésocortical



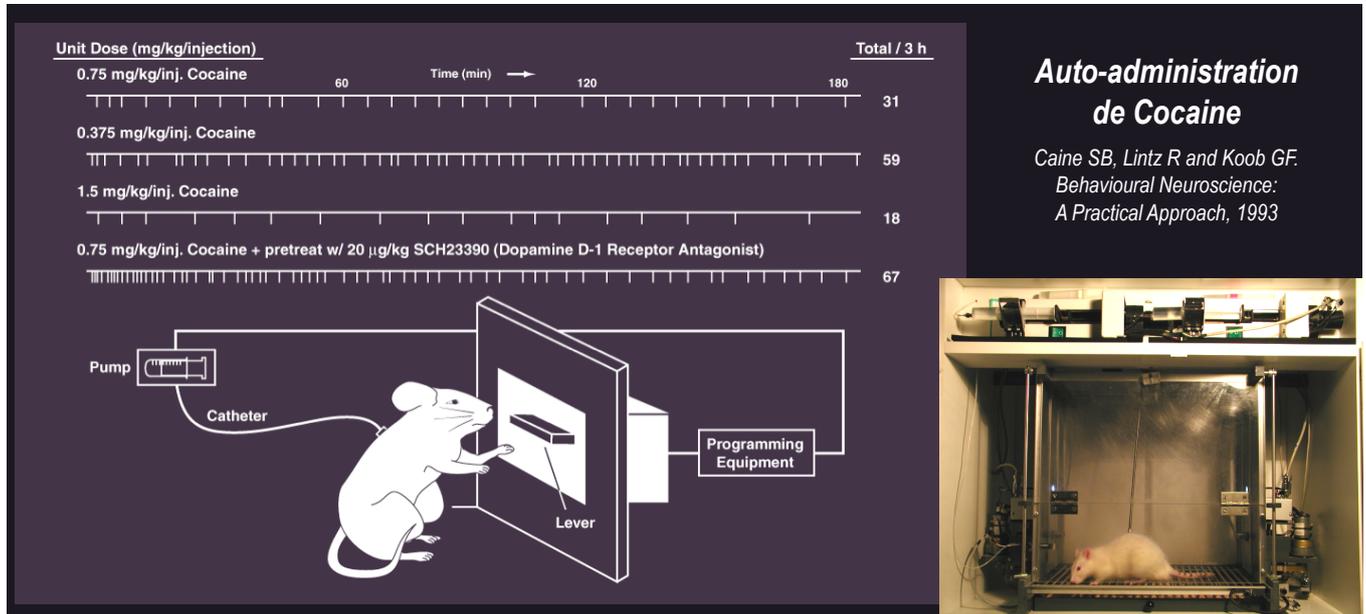
Drug	% Increase in Dopamine
D-Amphetamine	700%
Cocaine	200-500%
Alcohol	25-50%
Heroin	<20%

Koob. Curr Top Behav Neurosci 2013

Les addictions : rôle de la dopamine

Modèles animaux d'auto-administration

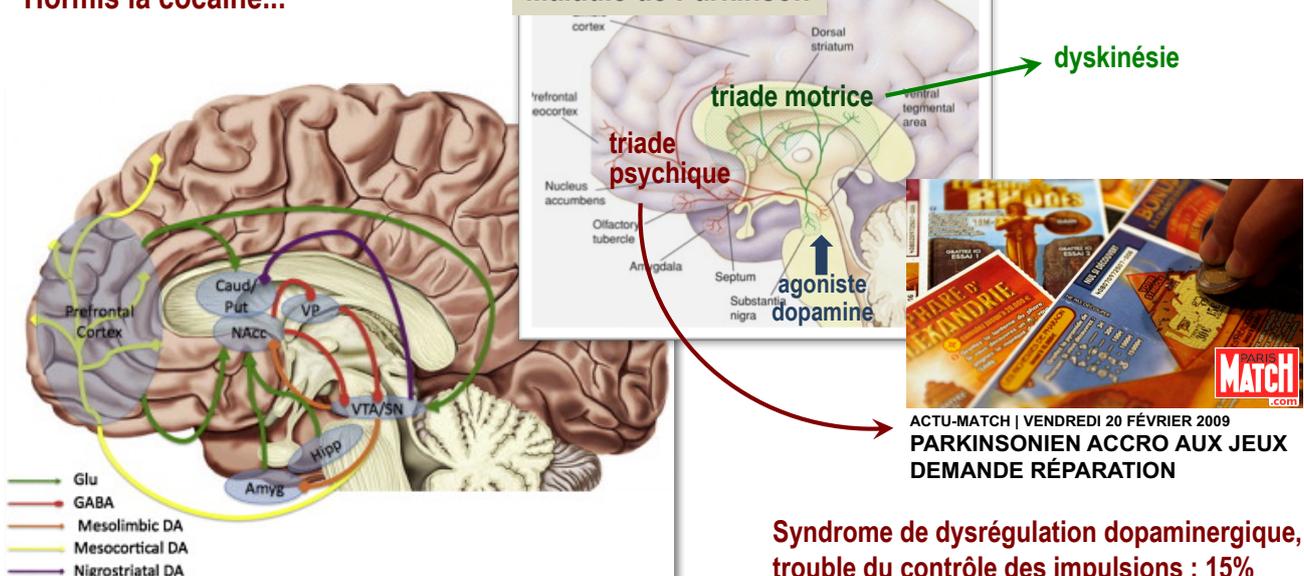
- ingestion ou auto-injection intraveineuse, intracérébrale
- si augmente le taux de réponse = drogue renforçante



Les addictions : rôle de la dopamine

Hormis la cocaïne...

Maladie de Parkinson



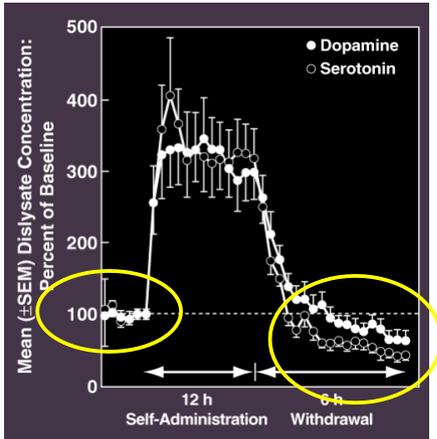
ATV : neurones à dopamine se projettent sur
nx accumbens, cx préfrontal, amygdale, septum
via Faisceau Médian du Telencéphale

**Syndrome de dysrégulation dopaminergique,
trouble du contrôle des impulsions : 15%**
jeu, achats pathologiques, hypersexualité, punding,
compulsions alimentaires, usage compulsif des
mdts dopaminergiques, prise de risque...)
agonistes dopaminergiques +++
→ réversible avec réduction / arrêt

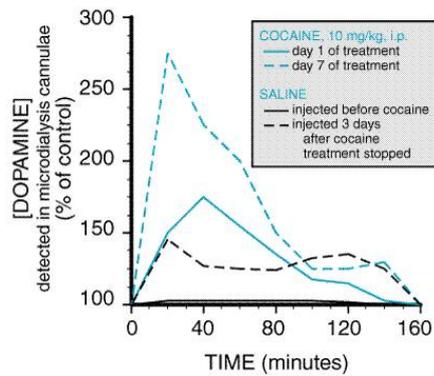
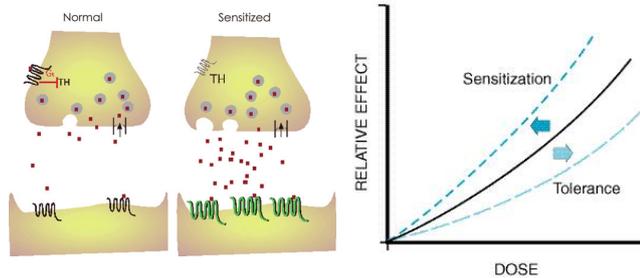
le système s'emballe

Phénomène de sensibilisation

DA, 5-HT dans Nx Accumbens auto-administration de cocaïne

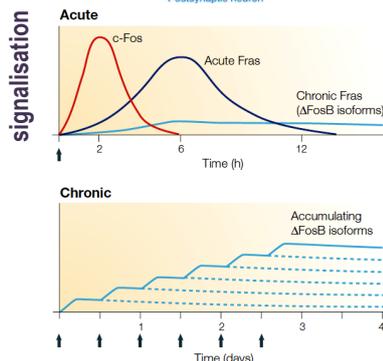
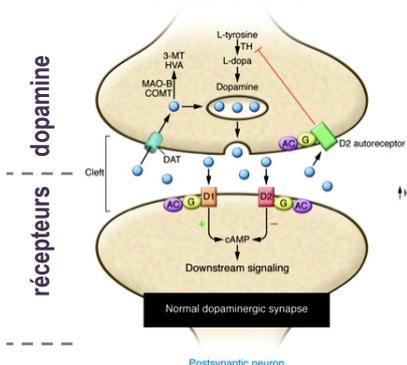


Parsons et al, J Pharmacol Exp Ther 1995

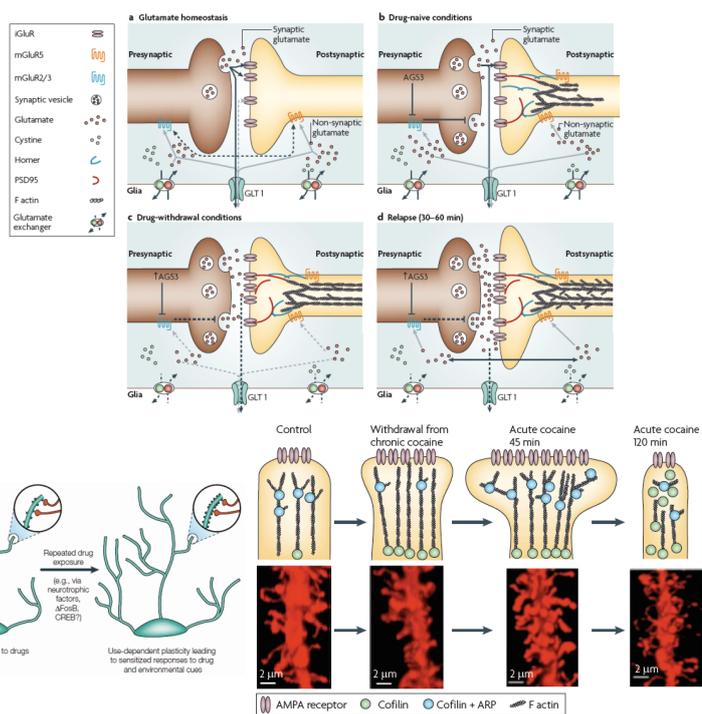


Plasticité synaptique

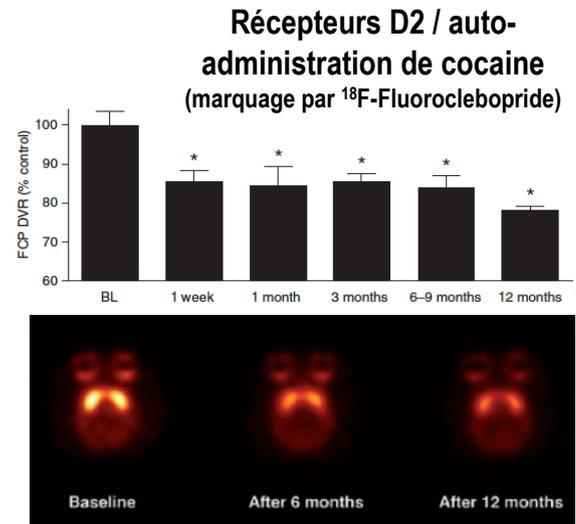
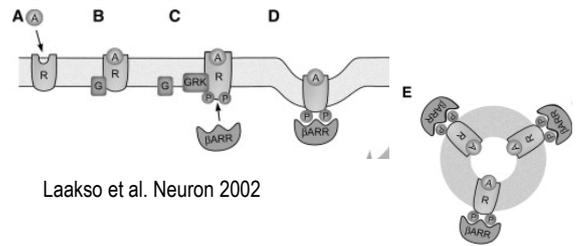
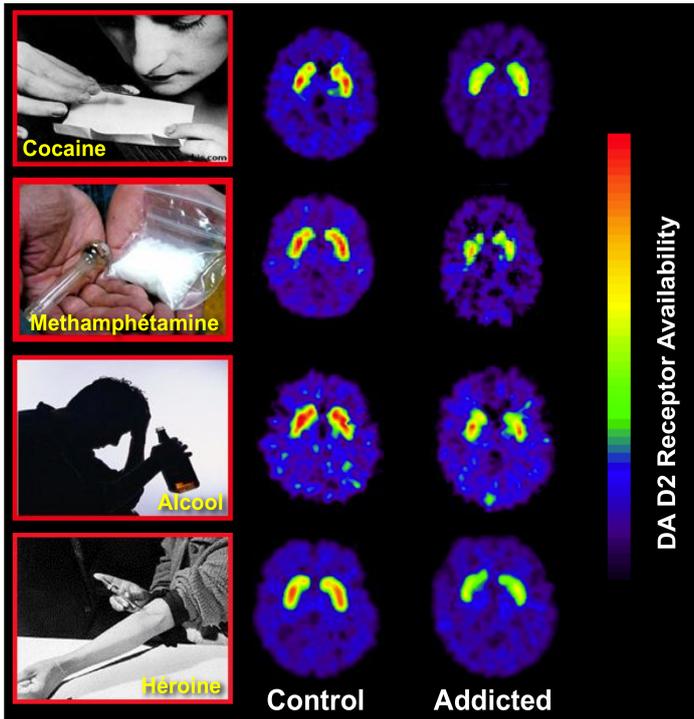
Modifications fonctionnelles



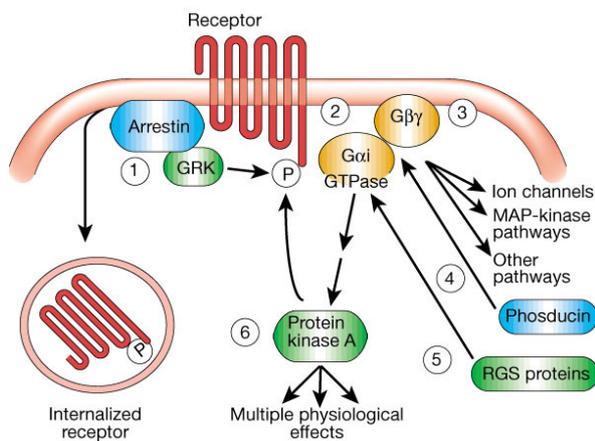
Modifications structurales



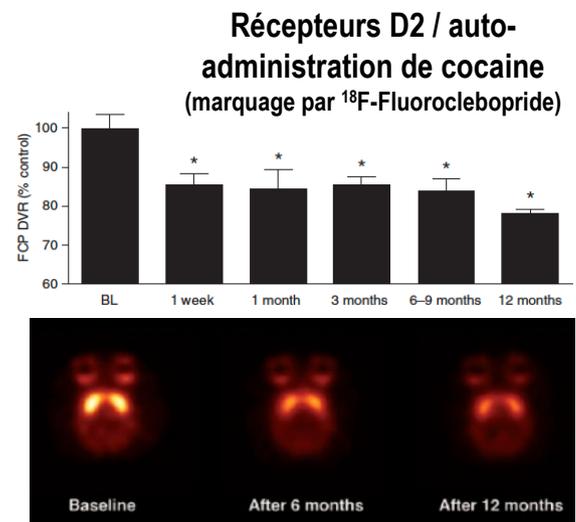
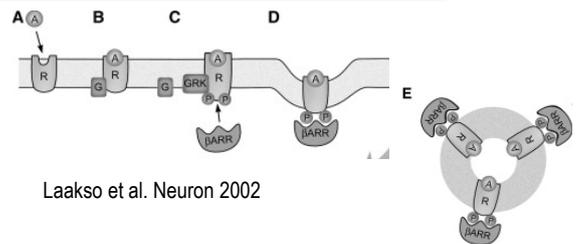
Le système s'habitue...



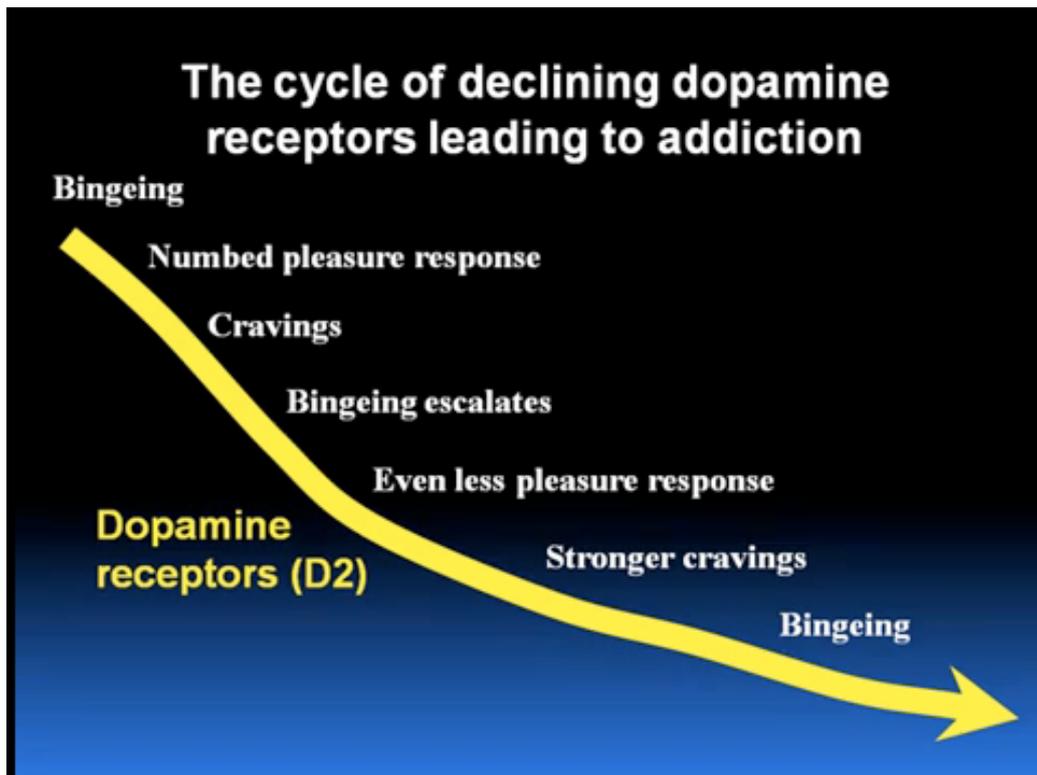
Le système s'habitue...



- ✓ désensibilisation des récepteurs (internalisation)
- ✓ réduction du couplage
- ✓ réduction de la cascade d'activation

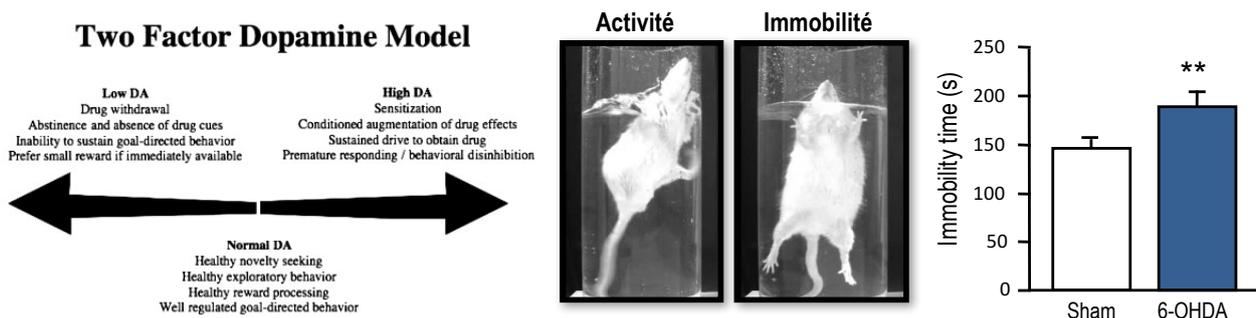


Le système s'habitue... le patient compense

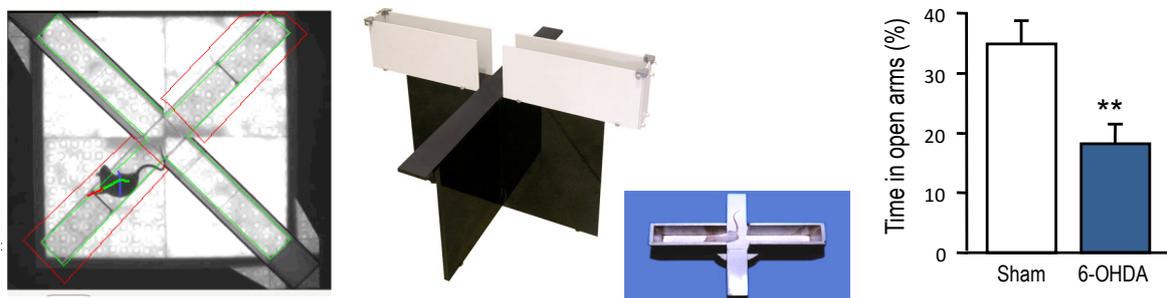


Les Addictions : après le plaisir, le déplaisir

La lésion du système DA mésocorticolimbique induit une "dépression"

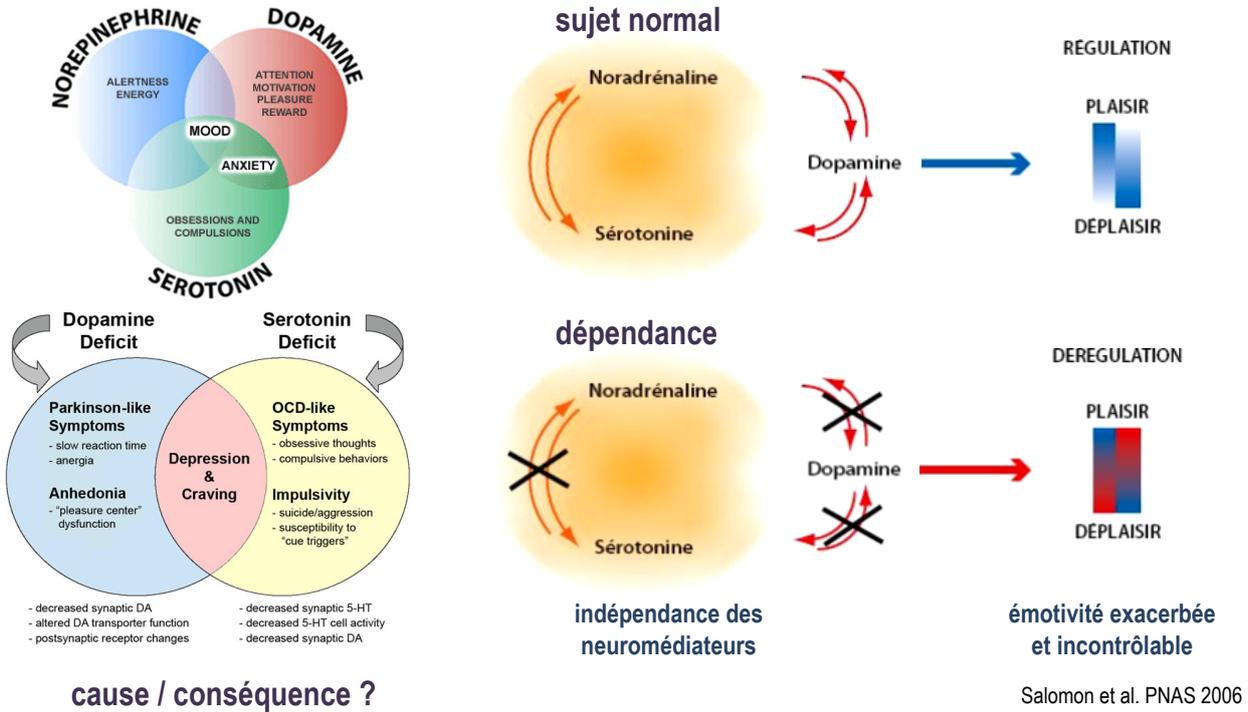


La lésion du système DA mésocorticolimbique induit une "anxiété"



Dérégulation aminergique

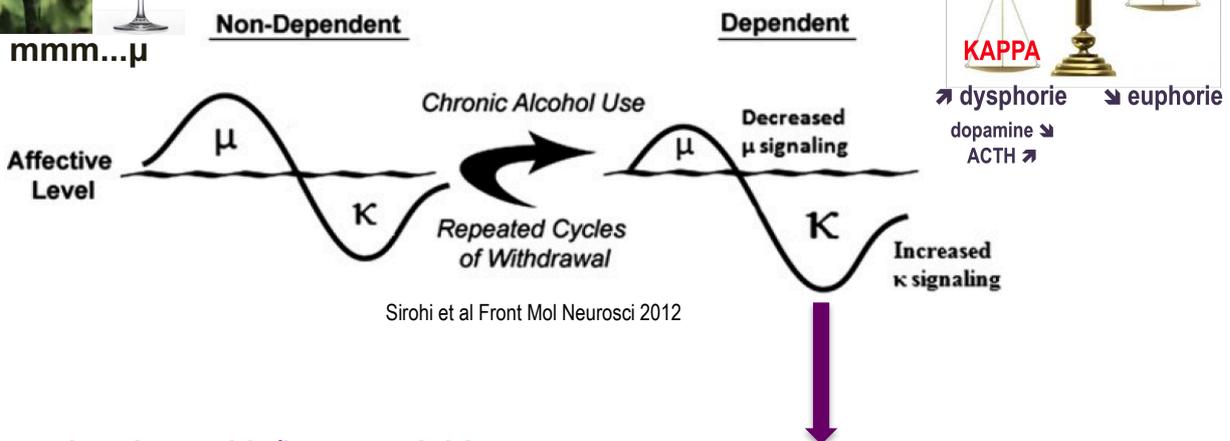
L'hypothèse du découplage



Transmission opioïdérique : mu et kappa



Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa-opioid receptor system



Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence

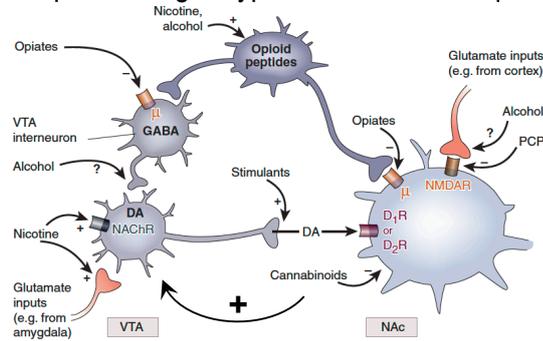
Walker et al. Alcohol 2013

- moindre libération de dopamine
- dysphorie durable
- pérennise les consommations
- favorise les rechutes

Transmission cannabinergique CB1

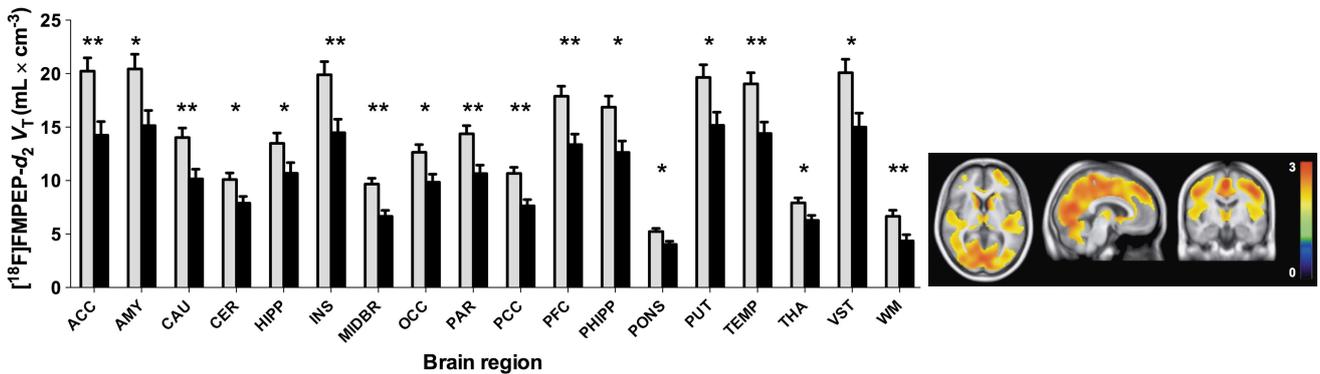
Transmission CB1

bloquée en aiguë, hyperactive en chronique

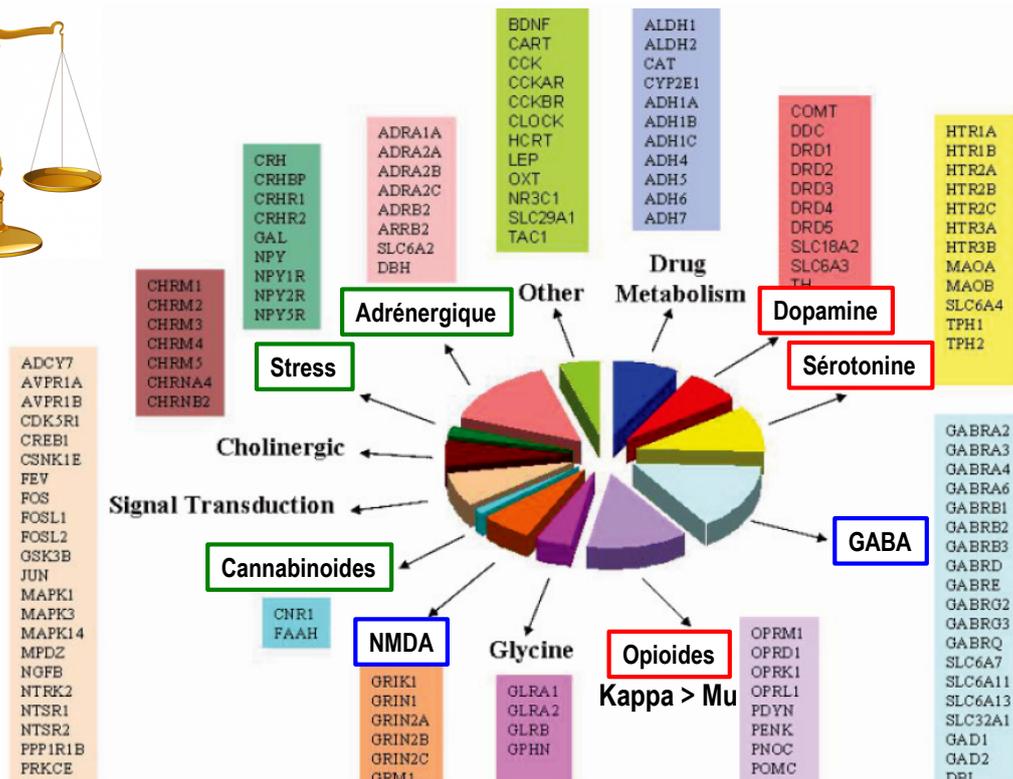


Reduced cannabinoid CB1 receptor binding in alcohol dependence measured with PET. Hirvonen et al Mol Psy 2013

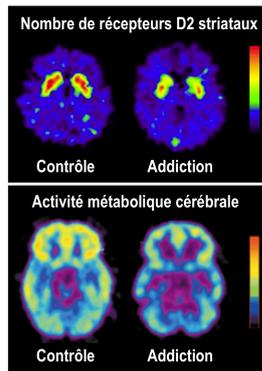
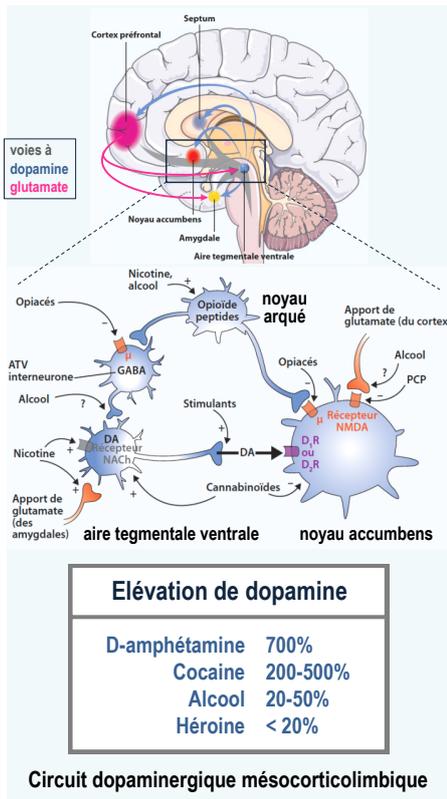
- TEP radioligand CB1
- volontaires sains vs alcoolodépendants
- fixation < 20-30%, diffus
- corrélation négative : années d'abus
- persiste 2-4 semaines après sevrage



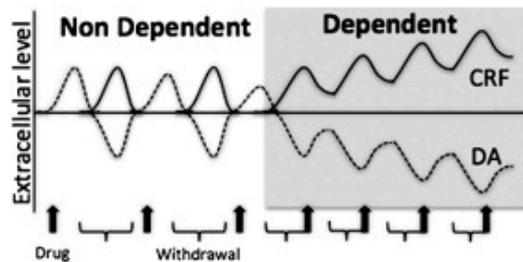
Addictions : de nombreuses neurotransmissions



Déplaisir => renforcement négatif



Drug	Effect during Withdrawal		
	Brain Stimulation Reward Thresholds	Extracellular CRF in the Central Nucleus of the Amygdala	Anxiety-Like Responses
Cocaine	↑	↑	↑
Opioids	↑	↑	↑
Ethanol	↑	↑	↑
Nicotine	↑	↑	↑
Δ ⁹ -Tetrahydrocannabinol	↑	↑	↑



George et al. Physiol Behav 2012

Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

Dépendance physique	
héroïne	3,0
méthadone	2,3
tabac	1,8
barbituriques	1,8
benzodiazépines	1,8
alcool	1,6
buprénorphine	1,5
cocaïne	1,3
amphétamines	1,1
GHB	1,1
méthylphénidate	1,0
kétamine	1,0
cannabis	0,8
4-MTA	0,8
stéroïdes anabol	0,8
ecstasy	0,7
LSD	0,3
khat	0,3
nitrite d'alkyle	0,3
solvants	0,1

sevrage gabaergique mortel

chaud-froid, frisson, sueurs, agitation, **anxiété**, irritabilité, **insomnie**, apathie, confusion, fatigue, jambe sans repos larmoiement, bâillement, **douleurs (membres, abdomen), diarrhée**, nausées, vomissements, mydriase, tachycardie

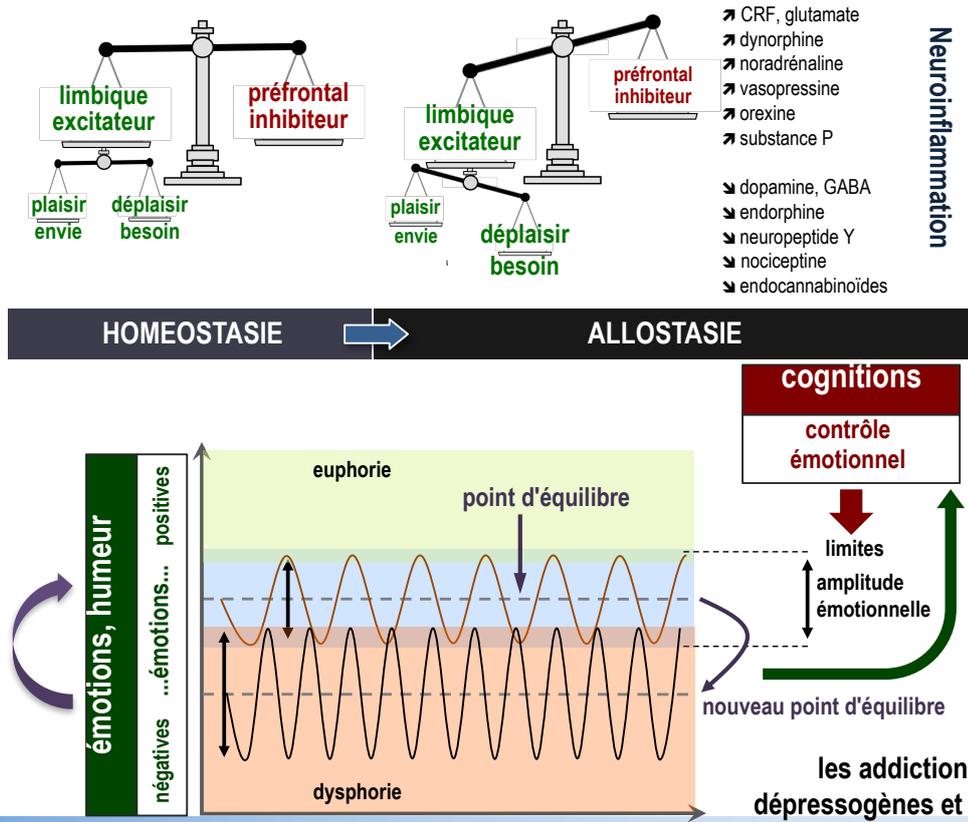
activation sympatho-adrénergique (tachycardie) **anxiété**, tremblement, **insomnie**, irritabilité sueurs, nausées, vomissements, polypnée agitation, **convulsions, delirium tremens**

irritabilité, **anxiété**, trouble de concentration **faim, dépression, insomnie**

dysphorie, bradypsychie, léthargie, asthénie, **hyperphagie**, agitation, **anxiété**, irritabilité, troubles de la mémoire, concentration **hypersomnie, insomnie**, rêves déplaisants

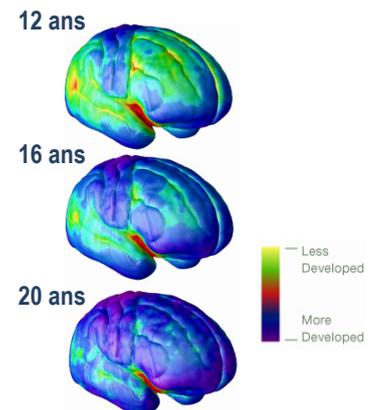
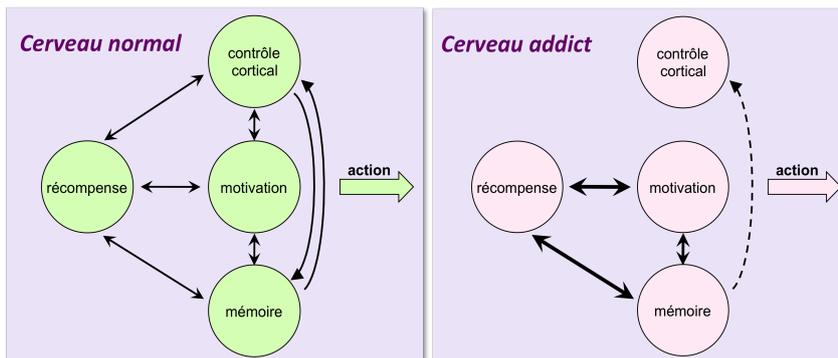
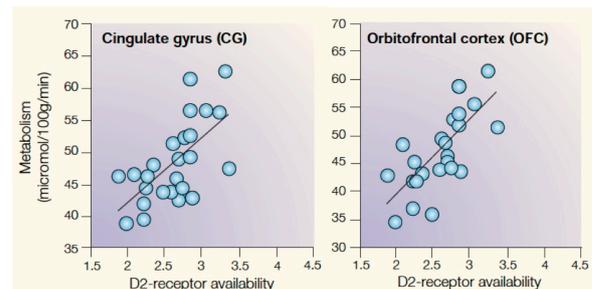
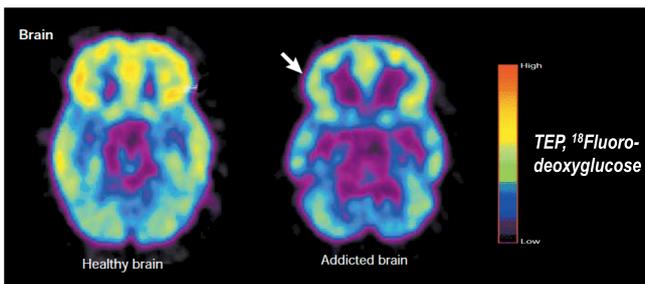
anxiété, dépression, irritabilité perte d'appétit, **insomnie** nausées, **céphalées, douleurs** abdominales sueurs, tremblements

Une question de balances



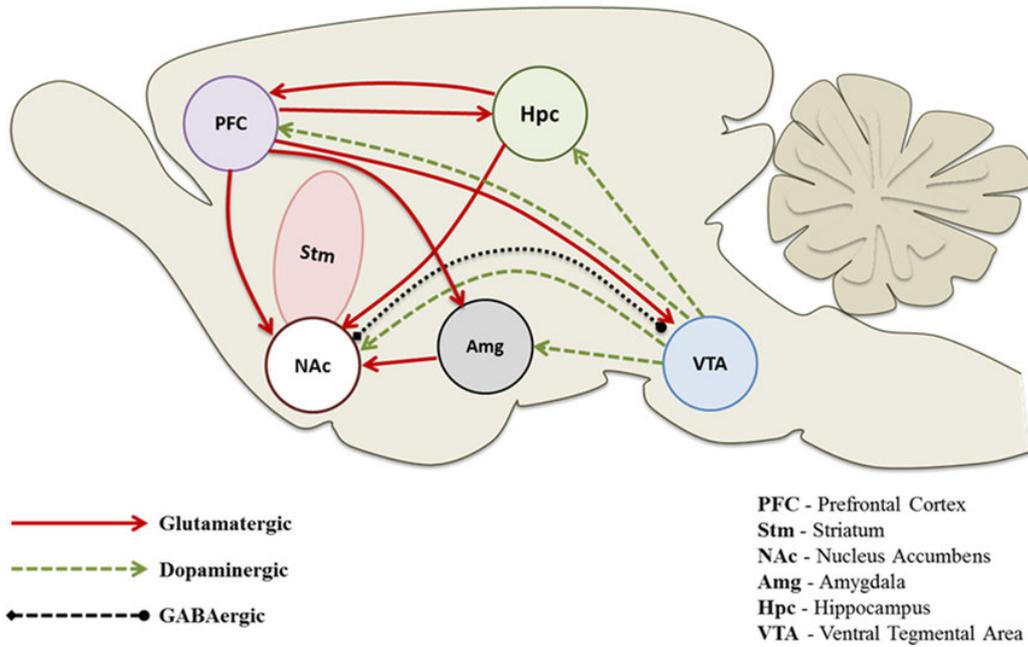
Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

Cortex préfrontal : contrôle comportemental



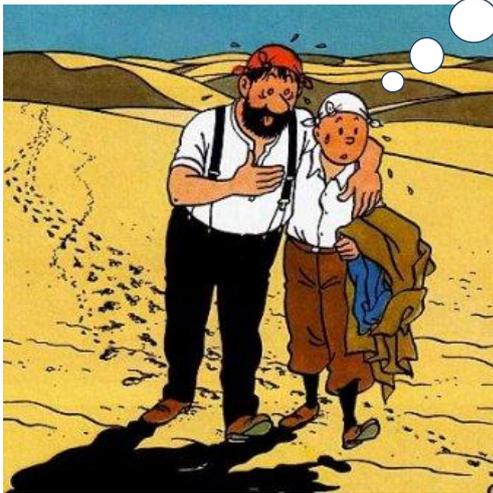
Volkow et al. Nat Rev Neurosci 2004

Rétrocontrôle glutamatergique



Le craving ???

Motivation : pour s'adapter, survivre



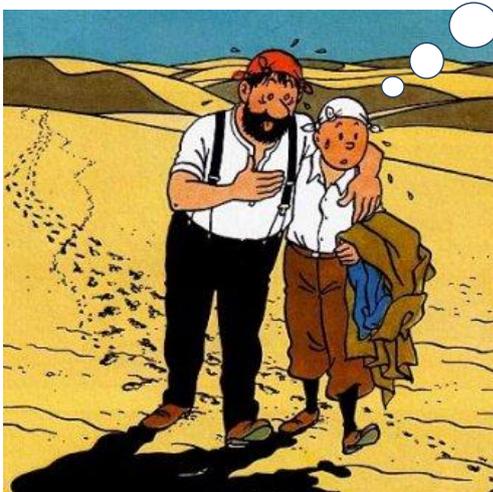
BOIRE
BOIRE BOIRE
BOIRE
BOIRE BOIRE
BOIRE
BOIRE



FLUCTUATIONS
(convivialité, température, horaires, habitudes, etc)

"MOTIFS"
envie / besoin
de consommer

Motivation : pour s'adapter, survivre



BOIRE
BOIRE BOIRE
BOIRE
BOIRE BOIRE
BOIRE
BOIRE

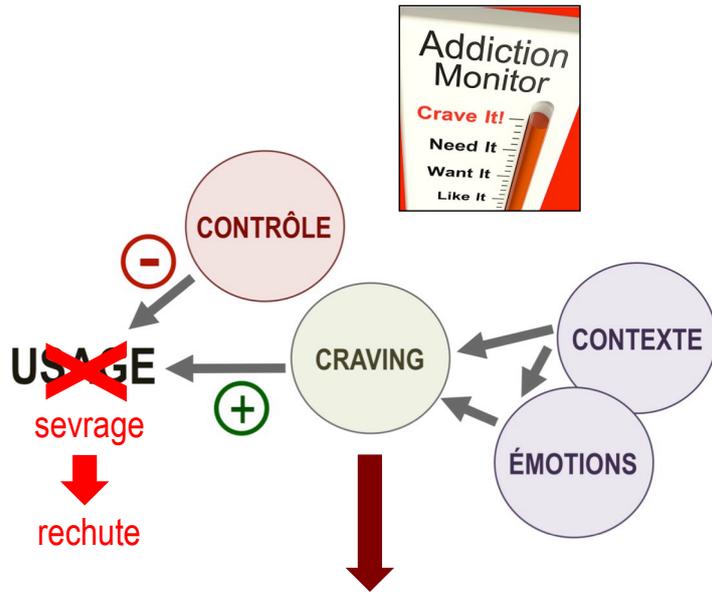
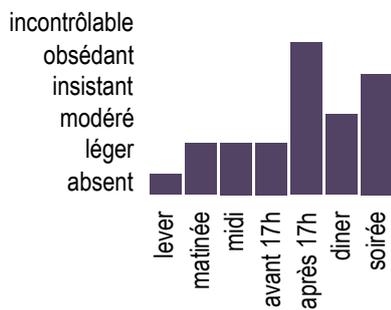


émotions
sensations
émotions
sensations émotions
émotions
émotions
sensations
émotions

Addiction : rôle central du craving

CRAVING

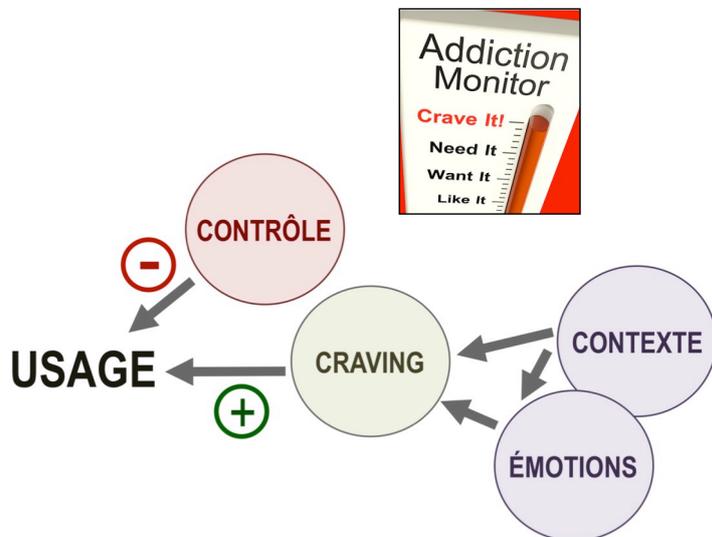
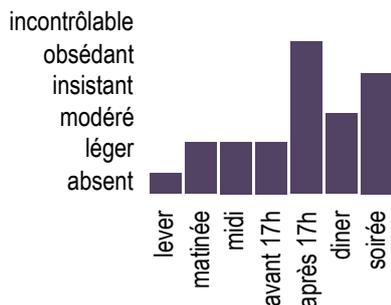
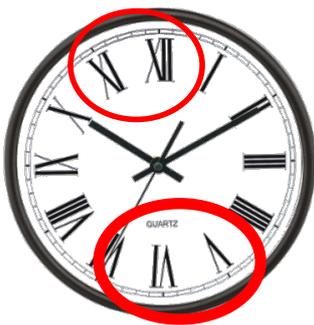
- symptôme multidimensionnel
- caractérisation
 - qualitative
 - quantitative
 - évolutive (cinétique)
- trans-addiction



- la force de l'**attachement** d'un sujet à un produit, à un comportement
- précède la consommation (acte moteur)
- résume la **relation** addictive

Dematteis et al, Rev Prat 2019

Craving : un symptôme inscrit dans les routines

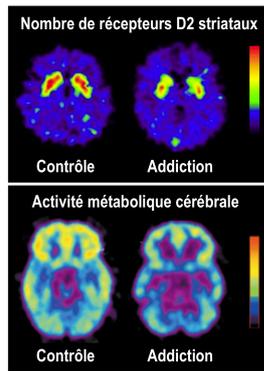
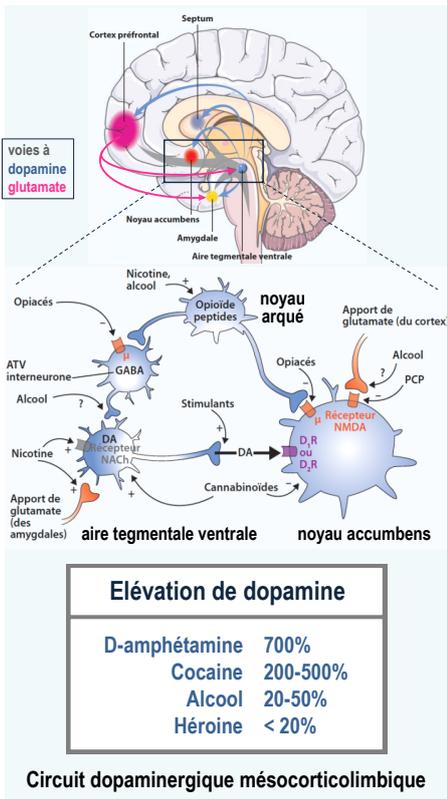


- => *revisiter les routines, les habitudes de vie*
- => *appliquer les traitements au bon moment*

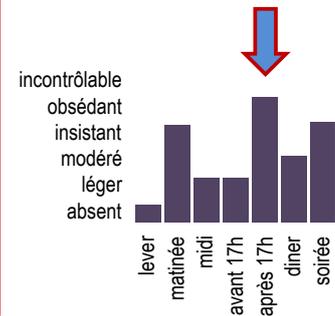
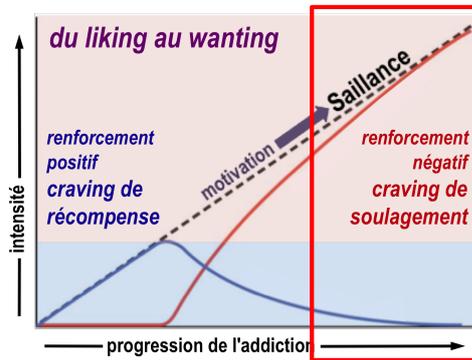
UNE MEDECINE PERSONNALISÉE

Dematteis et al, Rev Prat 2019

Différents produits, un même syndrome

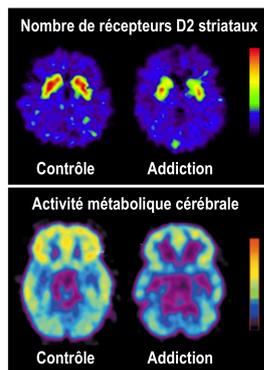
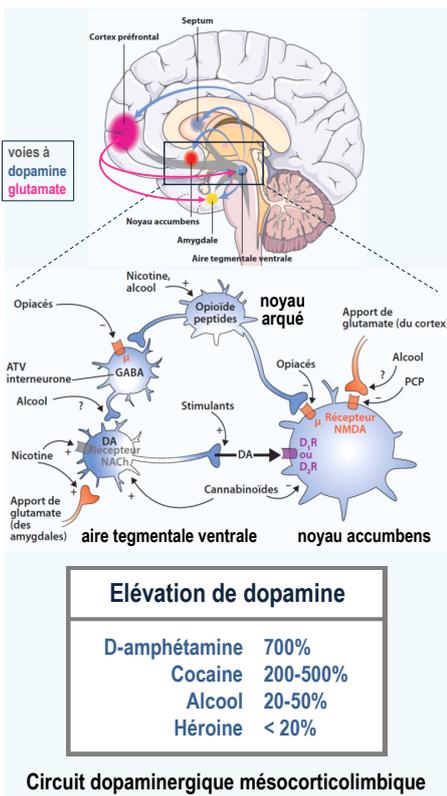


Drug	Effect during Withdrawal		
	Brain Stimulation Reward Thresholds	Extracellular CRF in the Central Nucleus of the Amygdala	Anxiety-Like Responses
Cocaine	↑	↑	↑
Opioids	↑	↑	↑
Ethanol	↑	↑	↑
Nicotine	↑	↑	↑
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	↑	↑	↑

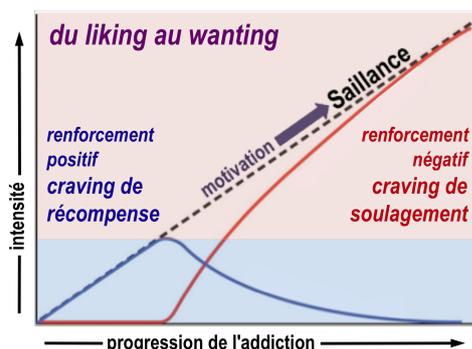


Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

Différents produits, un même syndrome



Drug	Effect during Withdrawal		
	Brain Stimulation Reward Thresholds	Extracellular CRF in the Central Nucleus of the Amygdala	Anxiety-Like Responses
Cocaine	↑	↑	↑
Opioids	↑	↑	↑
Ethanol	↑	↑	↑
Nicotine	↑	↑	↑
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	↑	↑	↑



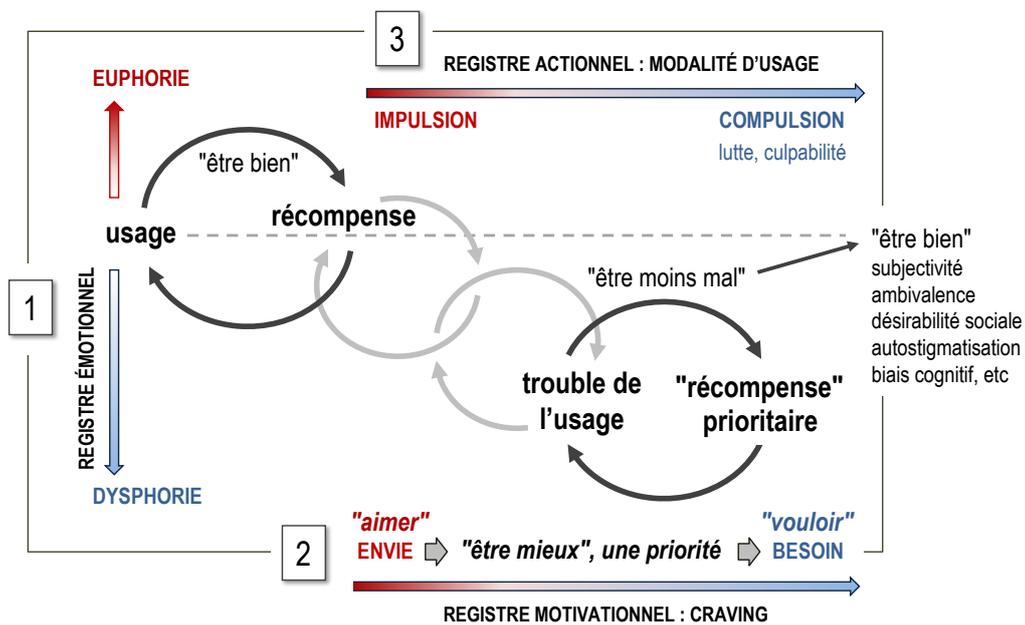
analyse qualitative
quantitative
dynamique
du craving

↓

traitement personnalisé

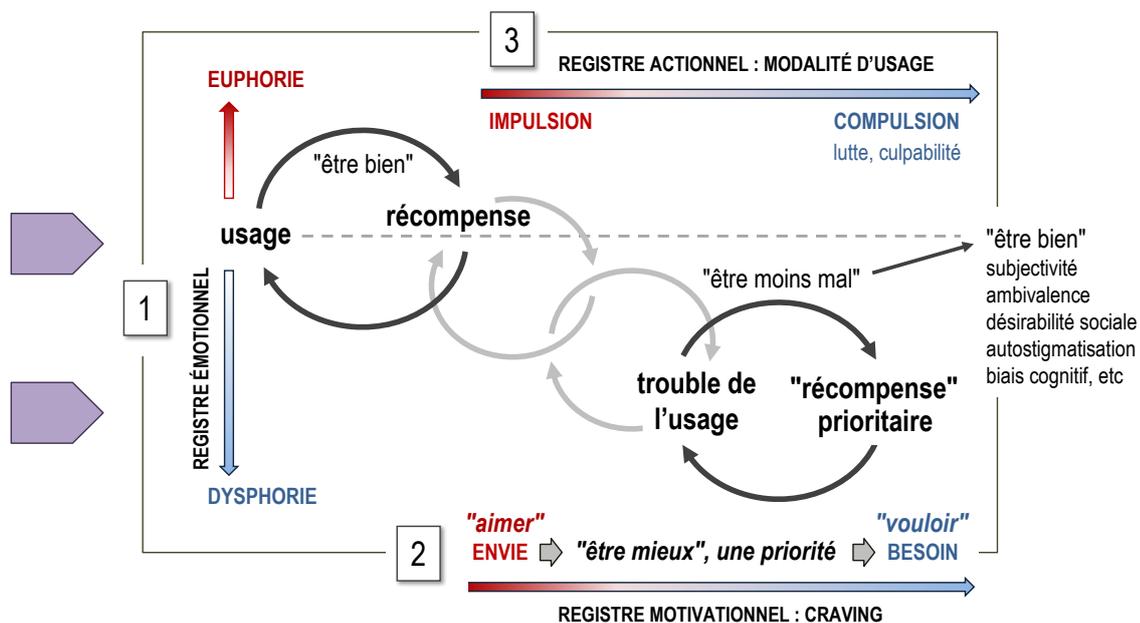
Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

Une modification global du fonctionnement



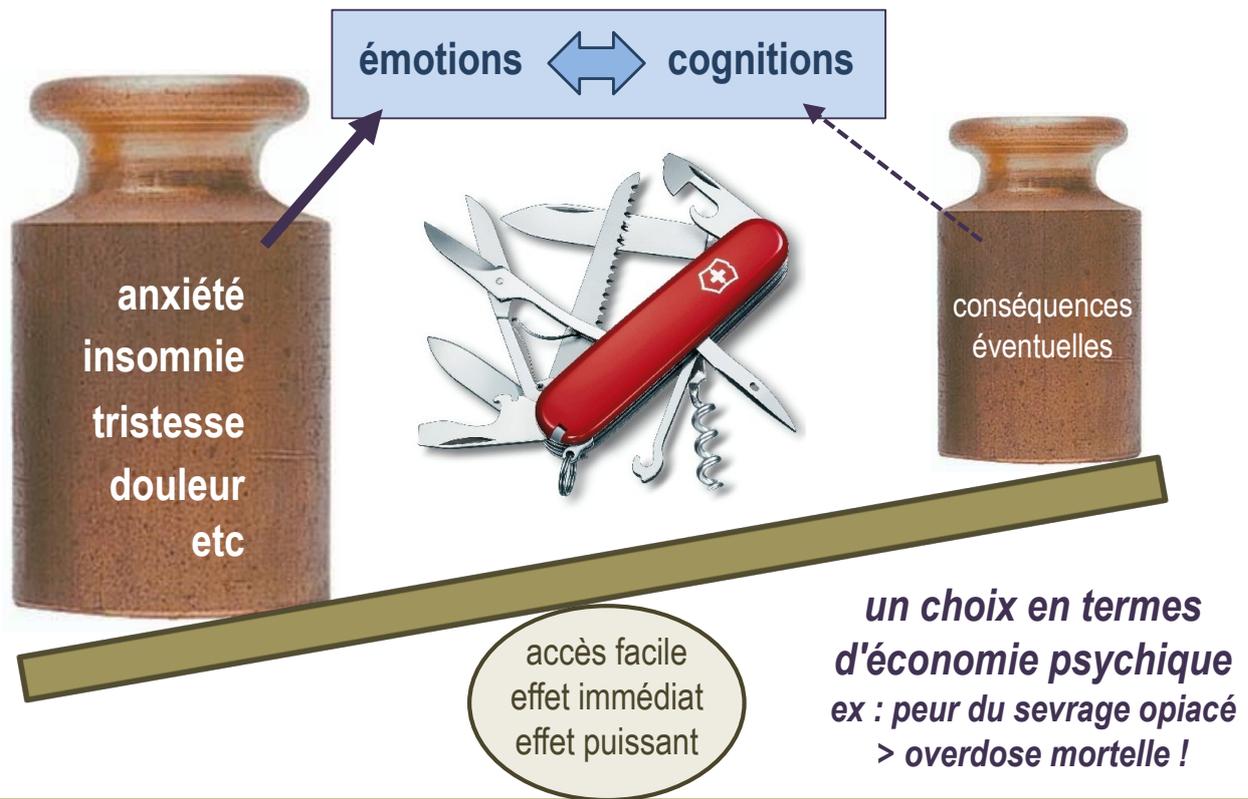
Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

Etre mieux : une question de perspective...

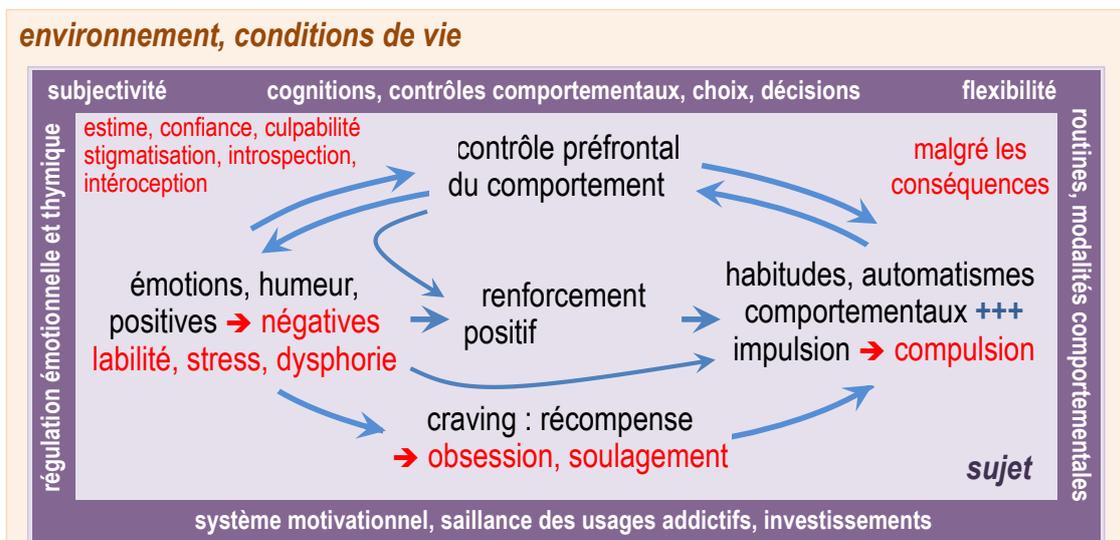


Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

Alcool, tabac, etc... : des produits multifonctions...

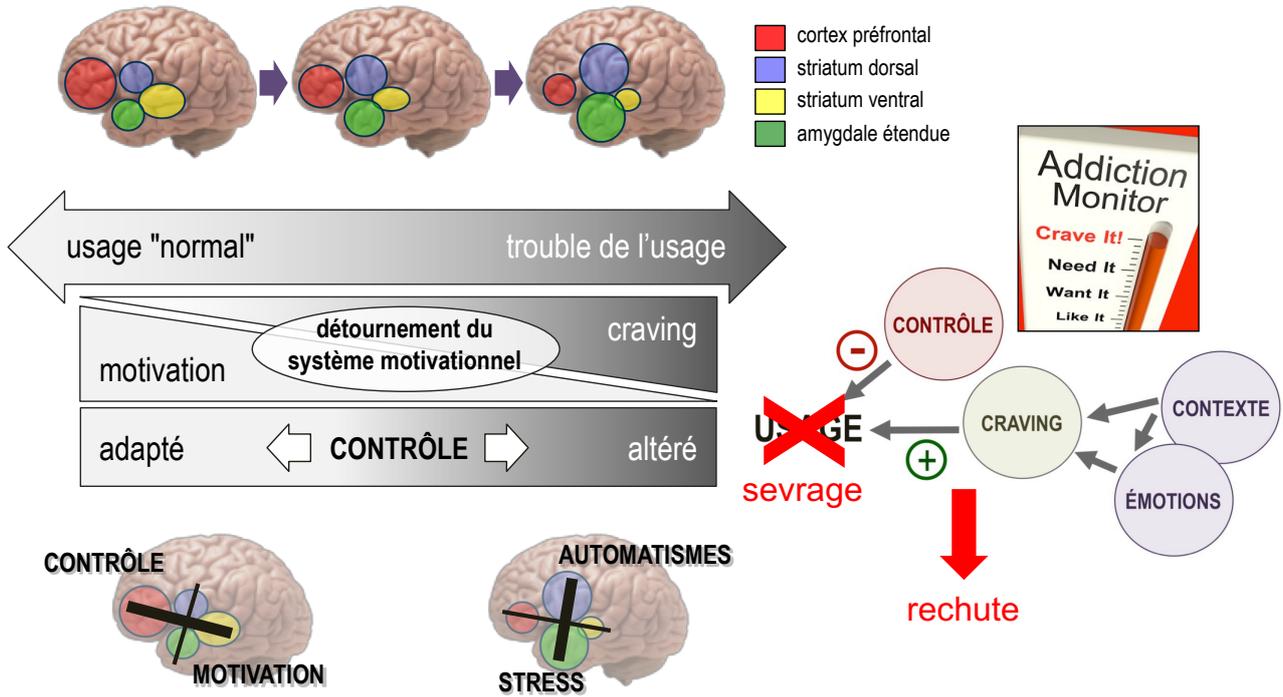


Développement du trouble addictif



Développement du comportement addictif

De l'usage... au trouble de l'usage

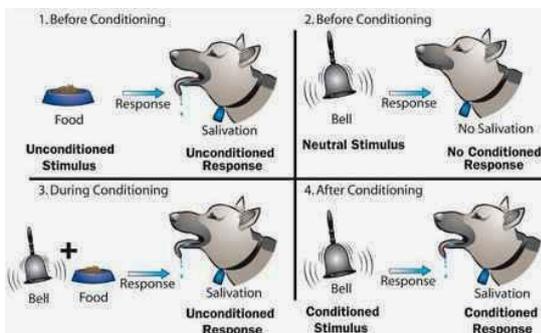


Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

Dematteis et al, Rev Prat 2019

Apprentissage par conditionnement

Conditionnement classique (Pavlov)



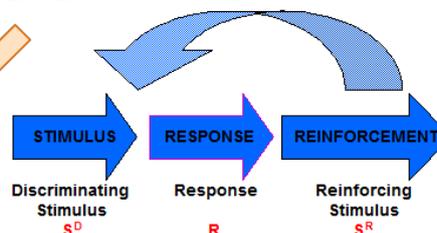
Conditionnement opérant (Skinner)

	Decrease Behavior	Increase Behavior
Add	Positive Punishment	Positive Reinforcement
Remove	Negative Punishment	Negative Reinforcement

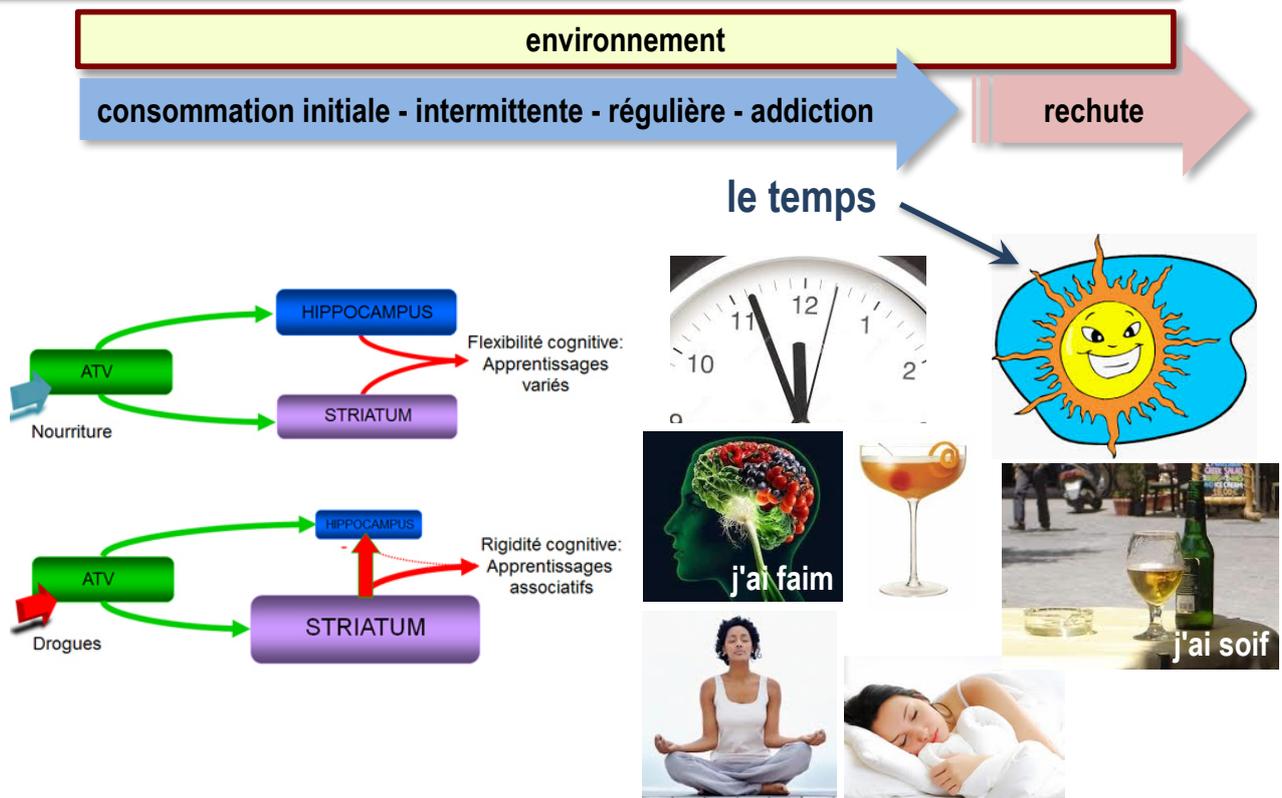
se faire plaisir
en consommant

se soulager
en consommant

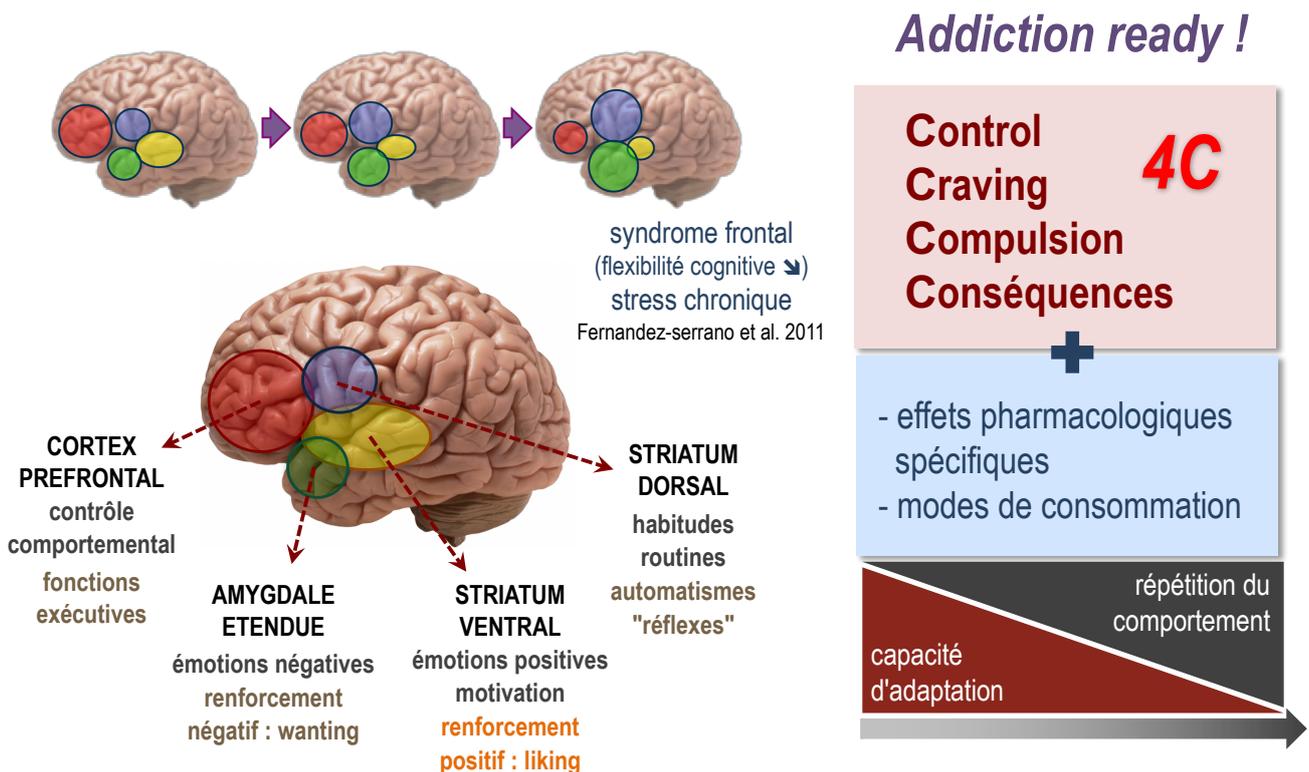
**répétition de comportements
surappris et automatisés**



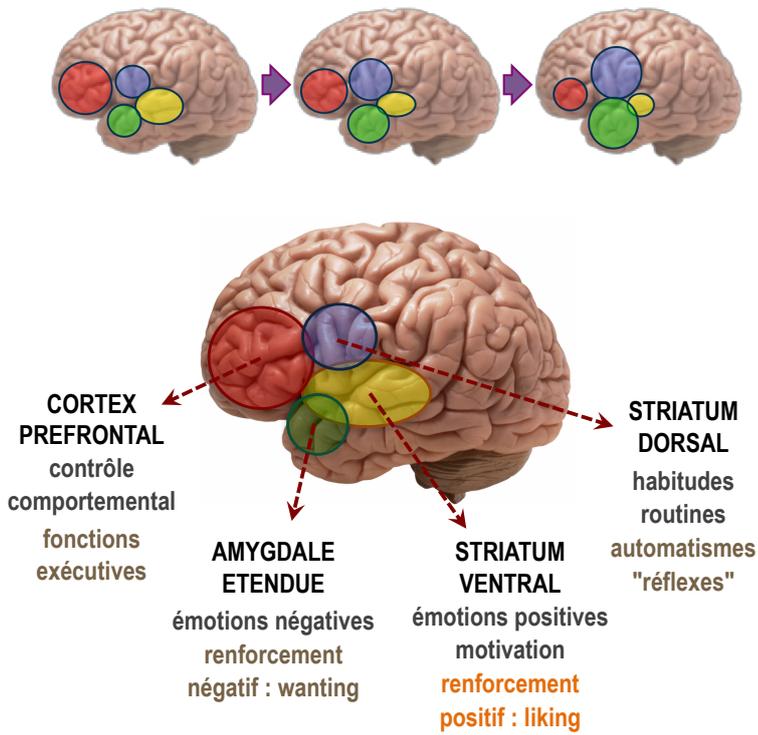
Réactivité aux indices : environnement



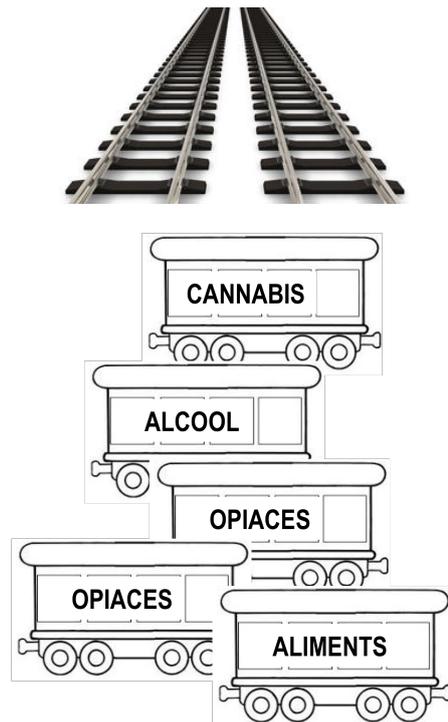
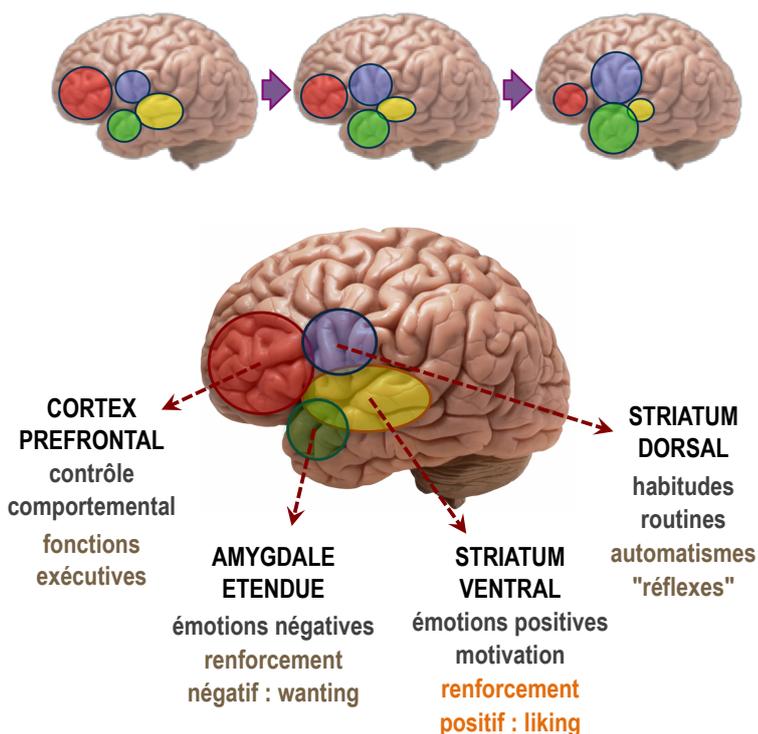
Voies et répertoire comportemental communs



Voies et répertoire comportemental communs



Voies et répertoire comportemental communs

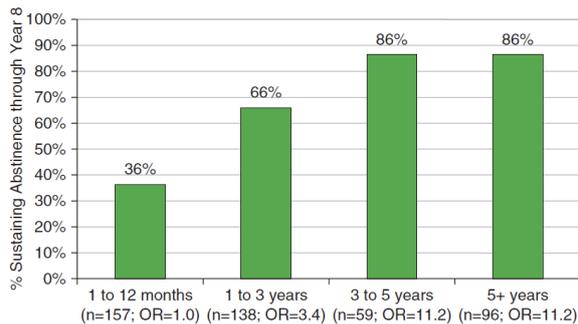


Réversibilité des anomalies

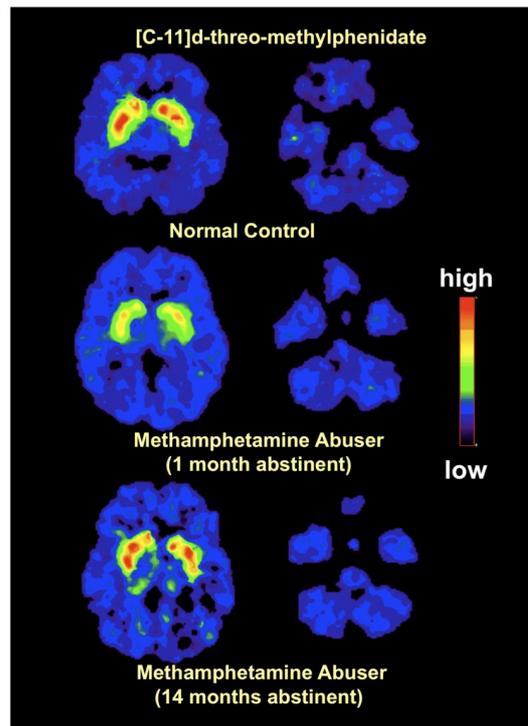
Plus l'abstinence est prolongée,
plus le nombre de patients restant
abstinents est grand !

- 501 patients, suivi jusqu'à 8 ans

=> réversibilité partielle des altérations
mais terrain à risque, rechutes possibles !



Dennis et al. J. Eval Rev 2007



Volkow et al. J. Neurosci 2001

Tout n'est pas réversible...

Recovery of [18F]FCP DVR after 1 week or
1 year of cocaine self-administration (SA)

One week history of cocaine self-administration (SA)

Subject	Intake (mg per kg)	1 week	1 week	3 weeks
		SA	Abstinence	Abstinence
R-1278	13	81%	101%	
R-1325	23	87%	97%	
R-1350	20	85%	88%	100%

One year history of cocaine self-administration (SA)

Subject	Intake (mg per kg)	1 year	1 week	1 month	3 months	12 months
		SA	Abstinence	Abstinence	Abstinence	Abstinence
R-1241	776	75%	75%	79%	79%	83%
R-1249	703	79%	72%	81%	81%	76%
R-1246	1,011	76%	78%	94%	-	
R-1247	710	80%	84%	88%	101%	
R-1276	739	79%	97%	96%	-	



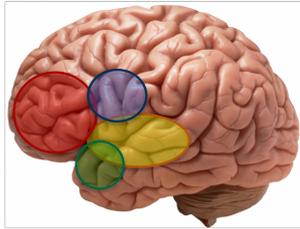
**Conduite addictive
Dépendance psychique
et craving**

comme le vélo, ça
ne s'oublie pas...

Du souvenir
à la rechute.



Nader et al. Nat Neurosci 2006



dépendance psychique
moteur de l'addiction +++
modalités comportementales
communes et durables : 4C

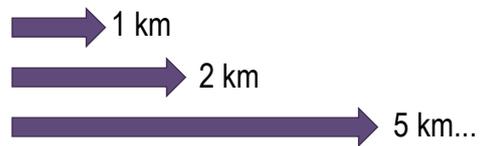


Conduite addictive
Dépendance psychique
et craving
comme le vélo, ça
ne s'oublie pas...

Du souvenir
à la rechute.



tolérance ou accoutumance



dépendance physique : spécifique du produit et transitoire

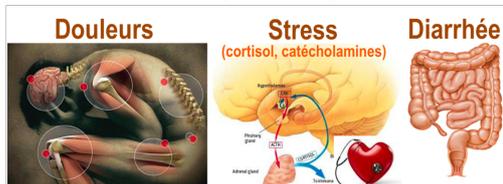
syndrome de sevrage



produits GABAergiques
 (alcool, BZD, baclofène, GHB...)

convulsions
 delirium tremens

opiacés, opioïdes



De l'usage... au trouble de l'usage

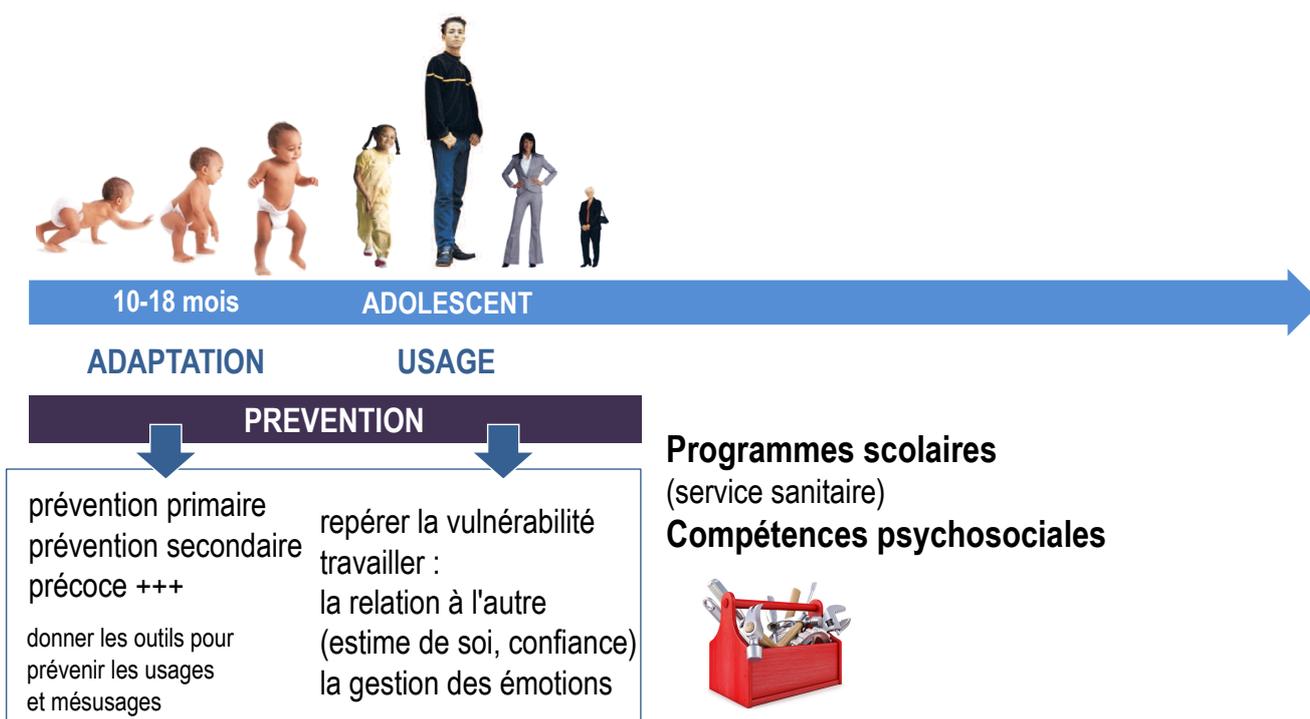
		DSM-IV 1994-2000	DSM-5 2013
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;">non spécifique de l'addiction</div> <div style="background-color: #d9e1f2; padding: 5px; text-align: center;">courte "jours"</div> <div style="background-color: #c0c0e0; padding: 5px; text-align: center;">durable "mois, années, vie"</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;">spécifique</div>	<ol style="list-style-type: none"> usage en situations dangereuses incapacité à remplir ses obligations problèmes relationnels, sociaux problèmes judiciaires, légaux 		
	<ol style="list-style-type: none"> tolérance ou accoutumance syndrome de sevrage incapacité à gérer la consommation efforts infructueux pour arrêter temps consacré à la recherche abandon des autres activités poursuite malgré les conséquences craving 		
	<p style="text-align: right;">} physique</p> <p style="text-align: left;">} psychique</p>	ABUS ≥ 1 sur 12 mois	TROUBLE DE L'USAGE ≥ 2 sur 12 mois

DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} révision ; DSM-5 : 5^{ème} révision

Quels impacts en pratique ?

Prévention des addictions ?

Mieux vaut prévenir que guérir...

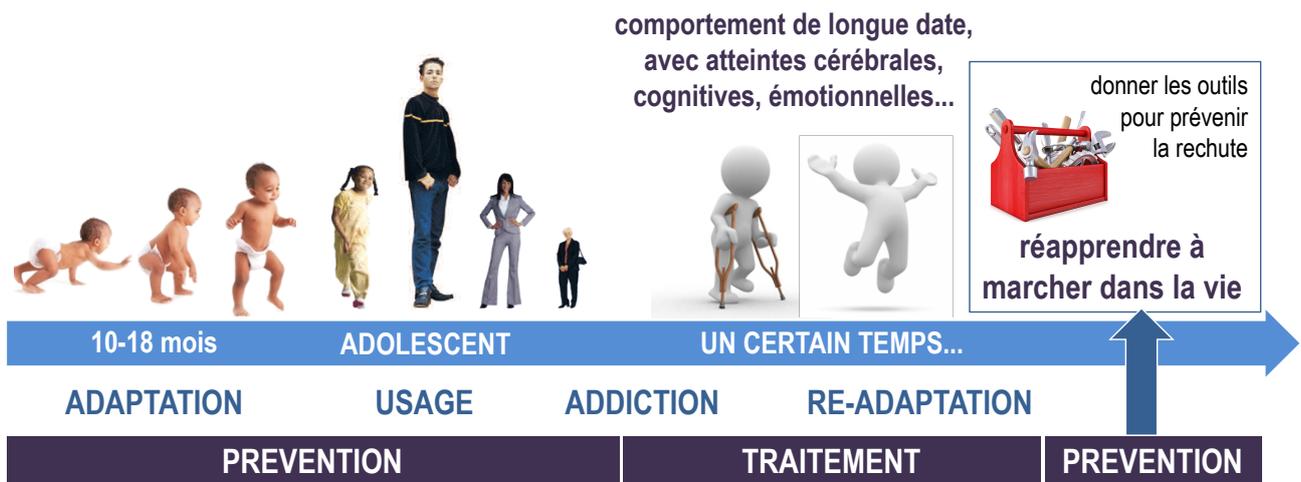


Traitement des addictions ?

Traitement des addictions



Mieux vaut prévenir que guérir...

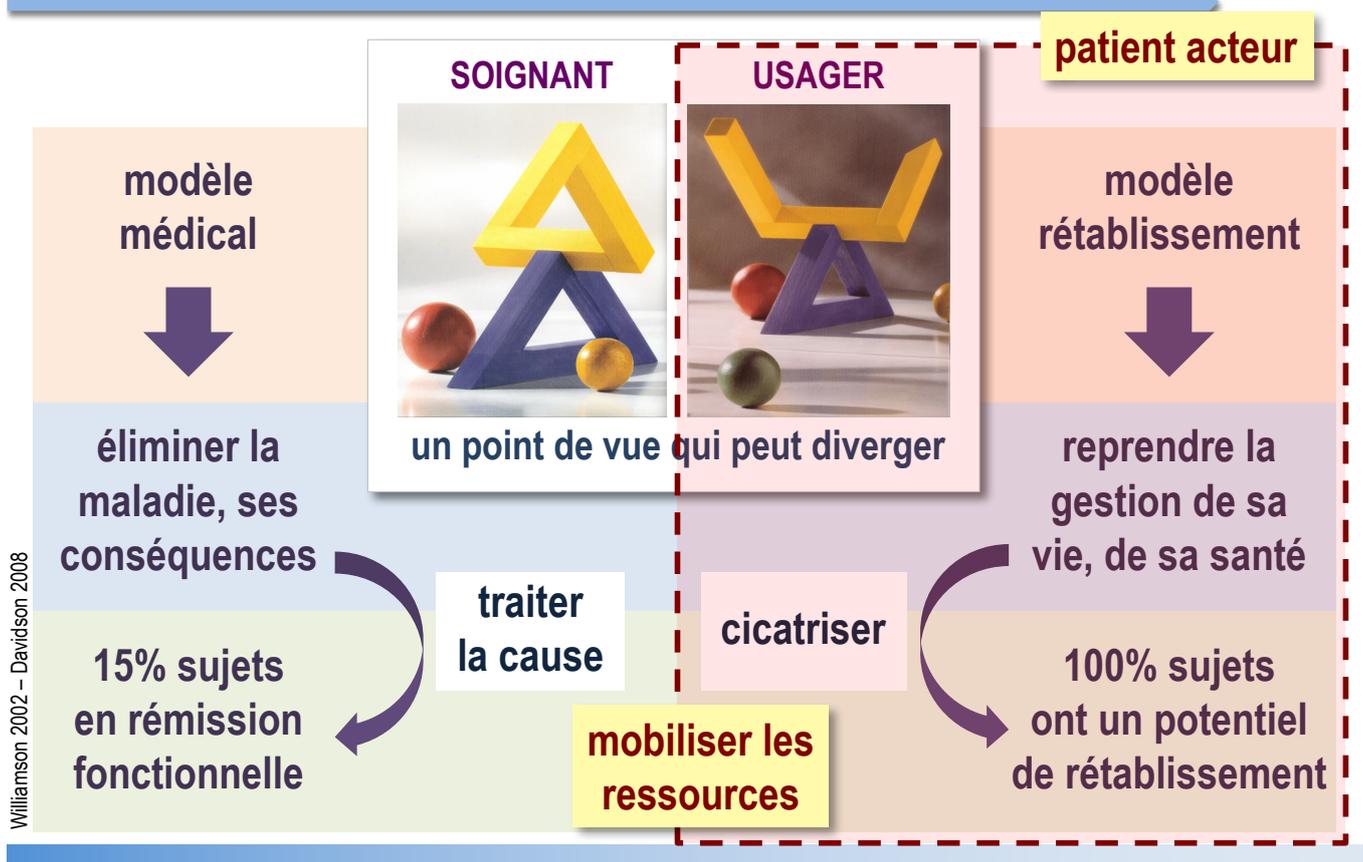


lève toi et marche ?
réapprendre à marcher
mais pour aller où ?

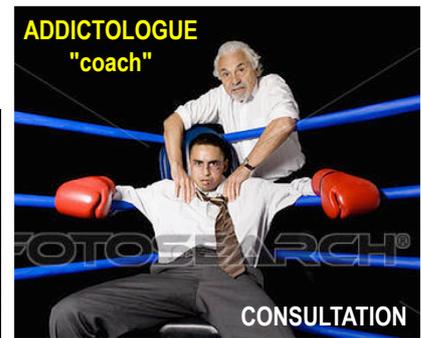
changer un comportement
 - court terme vs long terme
 - coût psychique, aversif
 - changement contraint vs motivé
projet de vie, renforçateurs

Dematteis. Illustration personnelle

Quelles modalités proposer ?



Combattre la maladie... pas le patient



EVALUER POUR DÉFINIR
LA MEILLEURE STRATÉGIE

maladie		patient																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>STATISTIQUES</th> <th>BOY</th> <th>BOY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AGE</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>TAILLE</td> <td>1.84</td> <td>1.87</td> </tr> <tr> <td>POIDS</td> <td>81</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>VICTOIRES</td> <td>16</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>NUC.</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>DÉFAITES</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>HEAVYWEIGHT</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	STATISTIQUES	BOY	BOY	AGE	30	30	TAILLE	1.84	1.87	POIDS	81	81	VICTOIRES	16	16	NUC.	0	0	DÉFAITES	0	0	HEAVYWEIGHT			
STATISTIQUES	BOY	BOY																								
AGE	30	30																								
TAILLE	1.84	1.87																								
POIDS	81	81																								
VICTOIRES	16	16																								
NUC.	0	0																								
DÉFAITES	0	0																								
HEAVYWEIGHT																										

Objectifs et stratégies personnalisés

*De la réduction des risques et des dommages...
à l'abstinence : plusieurs chemins / un but*

définir un cap
ensemble
aider le patient
à le tenir en
mobilisant ses
ressources

un choix partagé, un but réaliste



patient acteur
en route vers
une nouvelle
autonomie

Pourquoi changer de comportement ?

Les règles de la nature...

conditions socio-environnementales



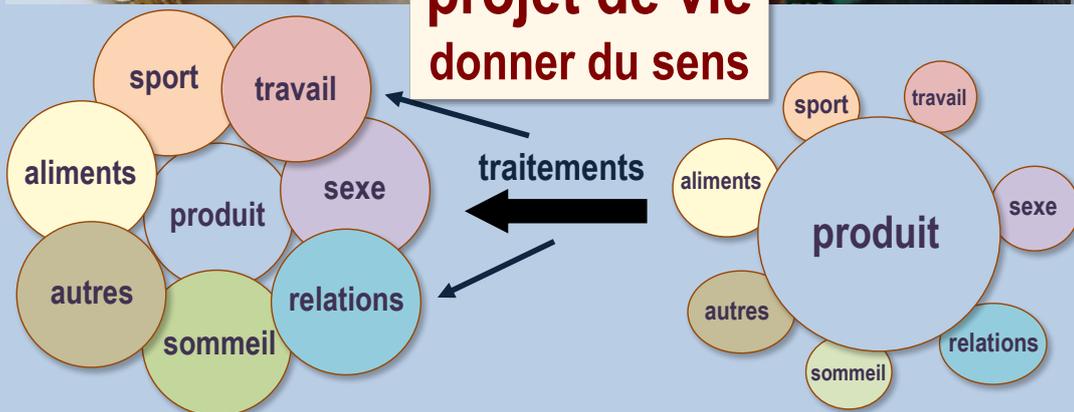
- auto-administration moindre
- milieu enrichi
- autres rongeurs = **relation**
- choix / récompenses naturelles

Les règles de la nature...

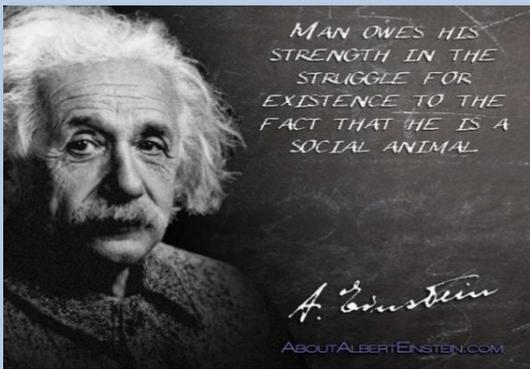
conditions socio-environnementales



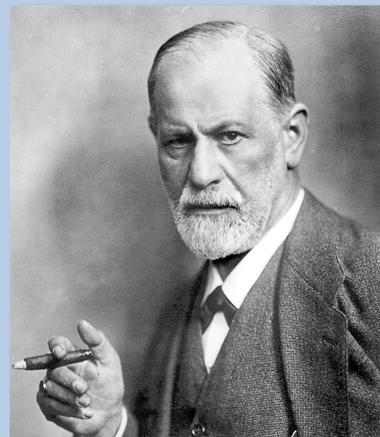
projet de vie
donner du sens



Une question de bon sens...



Celui qui ressent sa propre vie et celle des autres comme dénuées de **sens** est fondamentalement malheureux, puisqu'il n'a aucune raison de vivre...
Si vous voulez vivre une vie heureuse, attachez-la à un **but** et non pas à des personnes ou des choses.



Lorsque **toutes les forces de l'âme sont tendues vers le même objectif**, le succès est alors garanti !

Une question de bon sens... mais pour qui ?

altérations cognitivo-émotionnelles / schémas dysfonctionnels

LIMITES
médicales
sociales
judiciaires



RdRD
graduelles



BUT
Qualité
De Vie

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GRENOBLE ALPES

CS 10217 38043 Grenoble Cedex 09

standard 04 76 76 75 75 www.chu-grenoble.fr

SIRET 263800302 000 14 FINES 380780080

**PÔLE PLURIDISCIPLINAIRE
de MÉDECINE et de
GÉRONTOLOGIE CLINIQUE**

**SERVICE UNIVERSITAIRE DE
PHARMACO-ADDICTOLOGIE**

Centre Ambulatoire de Santé Mentale
8, Place du Conseil National
de la Résistance
38400 Saint Martin d'Hères

Tél : 04 56 58 89 70
Fax : 04 56 58 87 92

Centre de Soins, d'Accompagnement et
de Prévention en Addictologie (CSAPA)
Consultations Hospitalières
Programme ETAPE (entourages, patients)

Chef de Service
Professeur Maurice Dematteis
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
RPPS 10002996352

Médecin adjoint
Docteur Lucie Pennel
Praticien Hospitalier-Universitaire
RPPS 10100177525

Grenoble, 06 jan. 2021

Mme/Mr Nom, Prénom
né(e) le jj/mm/aaaa

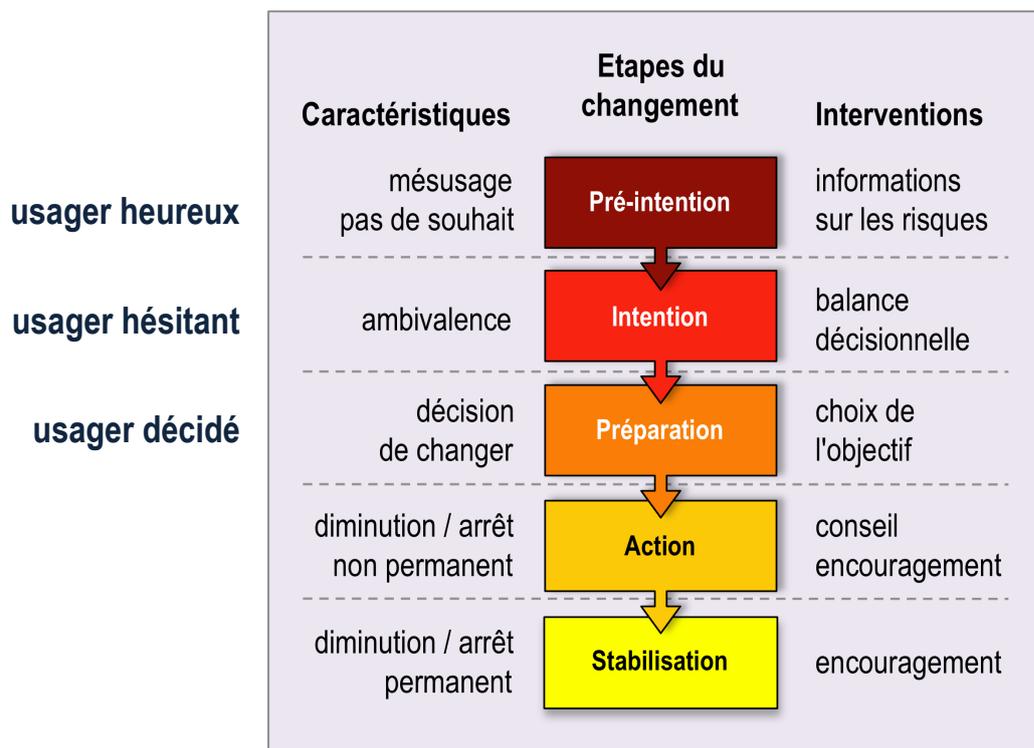
1) le projet de vie +++

2) traitement médicamenteux

3) stratégies adaptatives
- émotions
- relations : autres, soi

Comment changer de comportement ?

Les stades du changement



Mieux vaut prévenir que guérir...

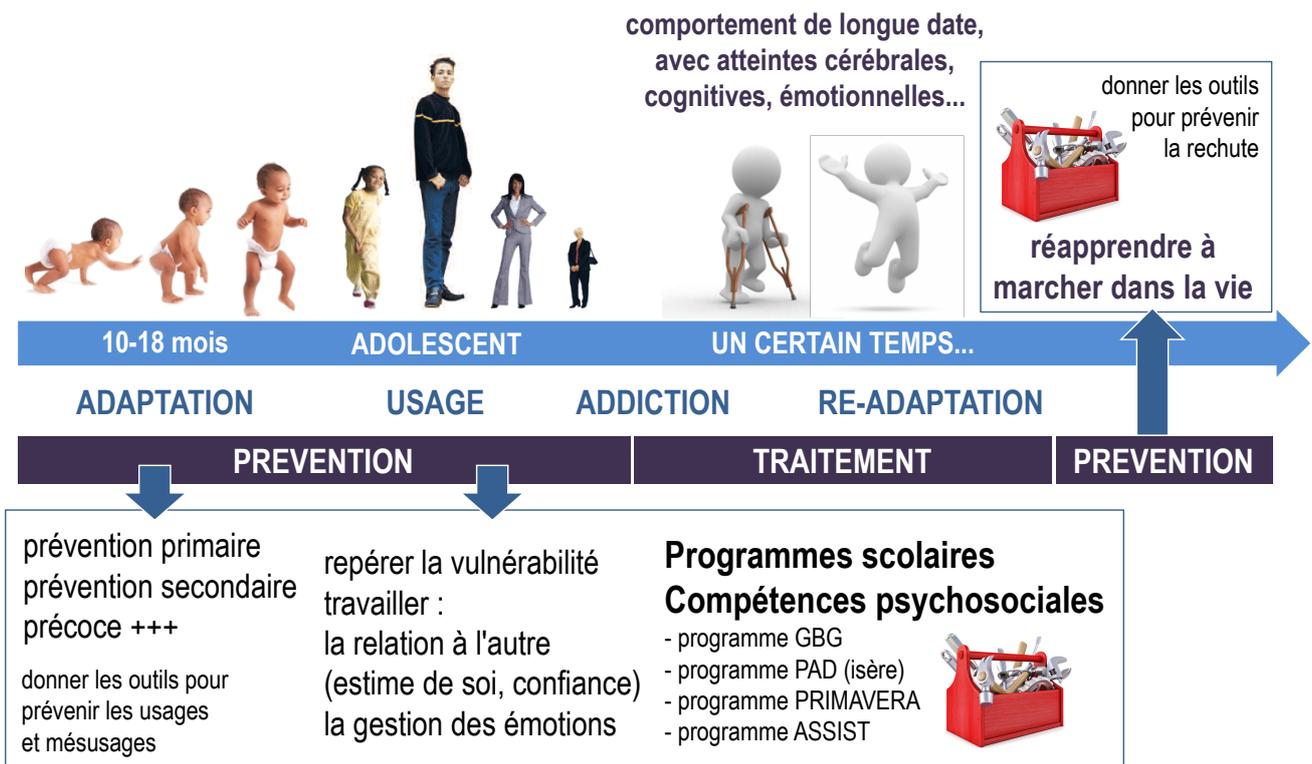
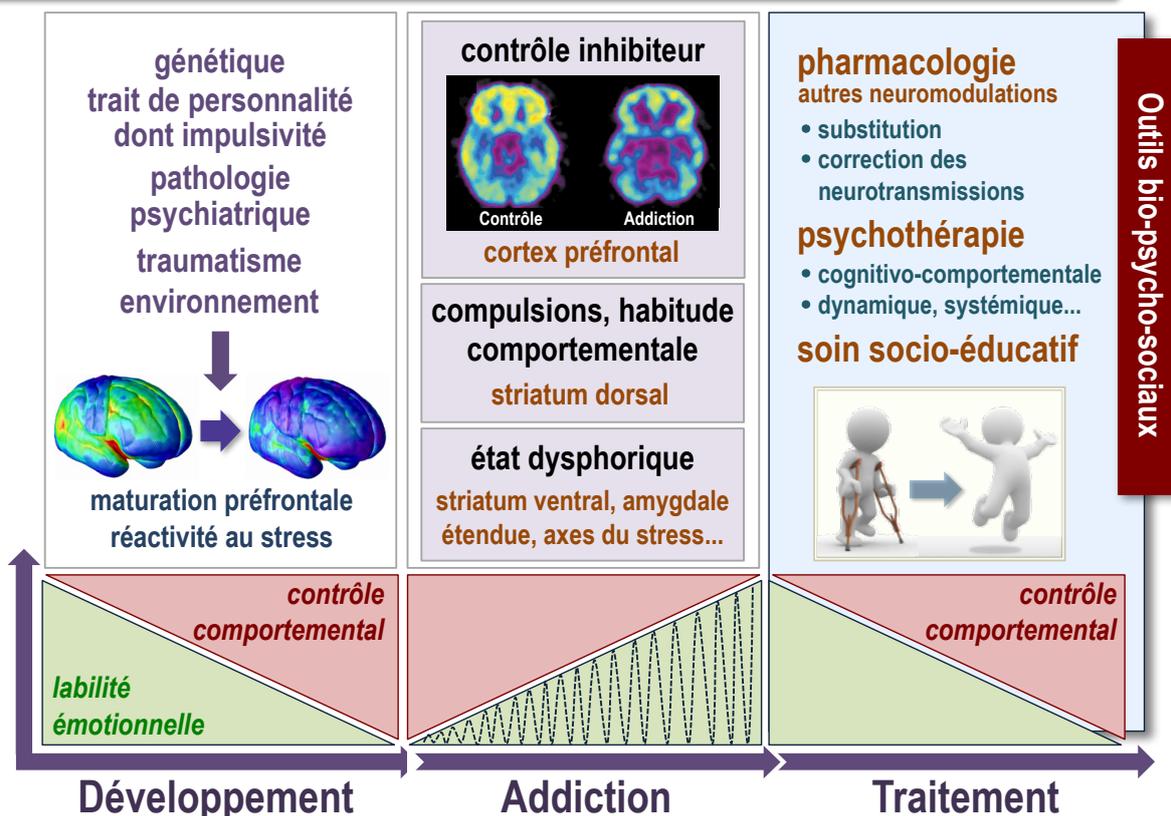


Illustration personnelle

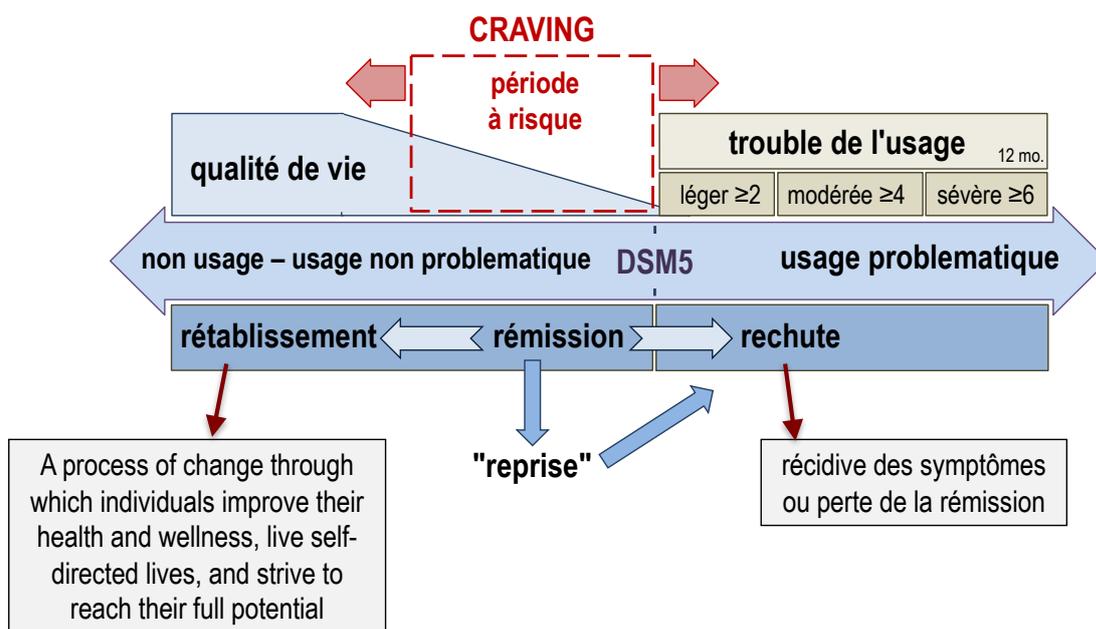
Une approche intégrée holistique



Une prise en charge... globale, holistique



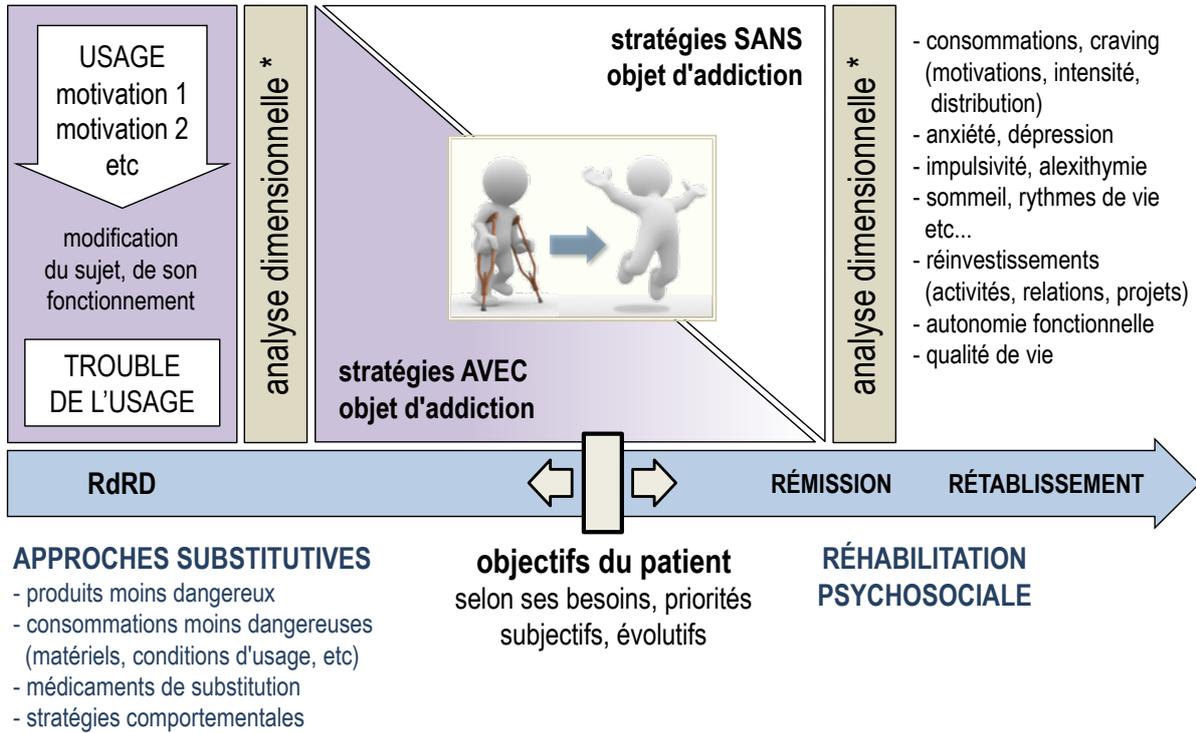
Trouble de l'usage : rémission, reprise, rechute



SAMHSA 2017

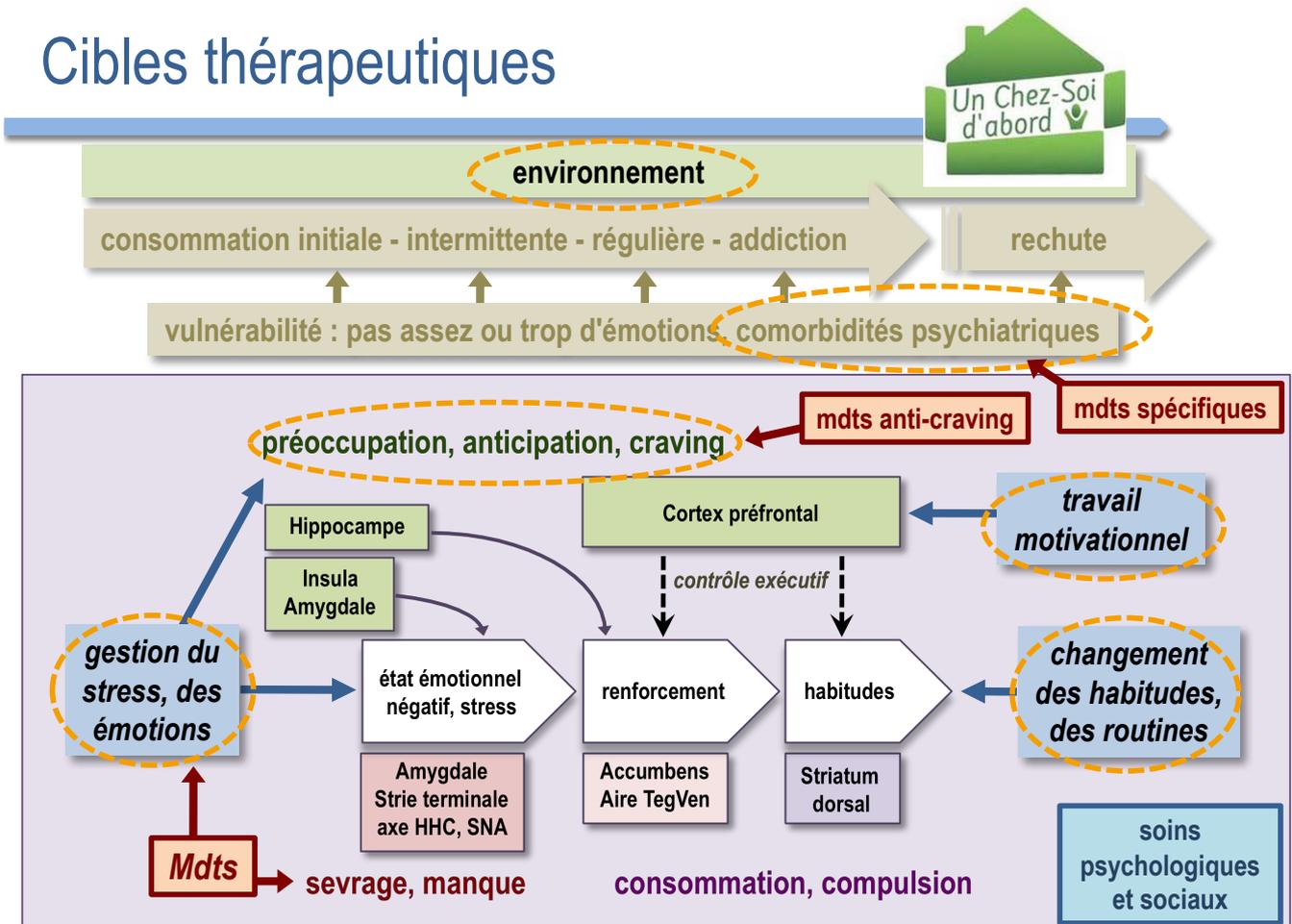
**PARCOURS DE SOINS PERSONNALISÉ
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ÉVOLUTIVES**

*** INVENTAIRE
FONCTIONS, BESOINS**

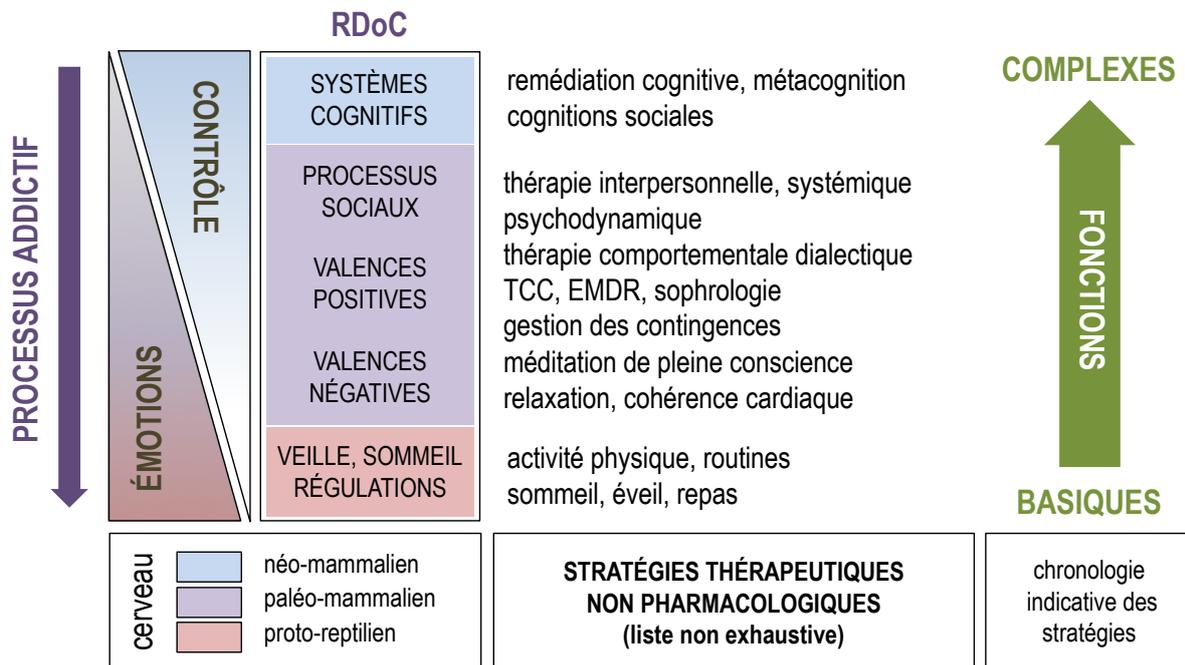


Dematteis et Pennel, Ann Med Psychol 2018

Cibles thérapeutiques



Hiérarchie des stratégies



Dematteis et Pennel. Ann Med Psychol 2018

Les addictions : en conclusion... intégrative

- **de nombreuses et différentes addictions**
... mais un même concept
- **des neurotransmetteurs et neurocircuits communs**
=> **émotions, conditionnements, contrôle**
... mais des spécificités (addictions, vulnérabilités)
- **une pathologie chronique**
 - aider à réduire / arrêter - prévenir la rechute
 - un traitement **personnalisé**
 - différentes approches (**bio-psycho-sociales**)
 - une prise en charge **globale**
 - un individu dans son environnement