

# Neuropharmacologie:

## 7. Dépendances et Toxicomanies

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans (avec ajouts)

# Dépendances / toxicomanie



<http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/images/colorbox/aslide2.gif>

# LA TOXICOMANIE

## Organisation Mondiale de la Santé :

*« Un syndrome pour lequel la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements qui avaient auparavant une plus grande importance »*

État de dépendance **physique** et **psychique** à un produit agissant sur le système nerveux central qui entraîne :

- une accoutumance
- une déchéance pouvant aller jusqu'à la mort.

# DIFFERENTS TYPES DE DROGUES

*En fonction de l'effet recherché par le toxicomane*

## • LES STIMULANTS

- caféine
- nicotine
- amphétamines (ecstasy)
- cocaïne et crack

## • LES HALLUCINOGENES

- cannabis (marijuana et haschich)
- L.S.D.
- PCP (Angel dust)

## • LES SEDATIFS

- tranquillisants
- anxiolytiques
- alcool
- méthadone
- opium : codéine  
morphine  
héroïne
- solvants : éther  
colle  
trichloréthylène

# DIFFERENTS TYPES DE DROGUES

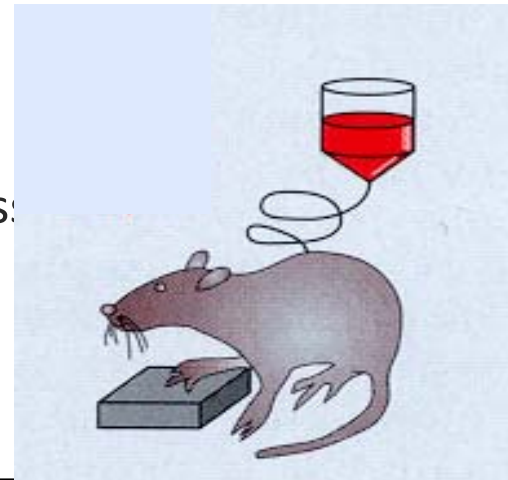
*En fonction de l'effet recherché par le toxicomane*

Type	Exemples	Dependence liability
Narcotic analgesics	Morphine	Very strong
	Diamorphine	Very strong
General CNS depressants	Ethanol	Strong
	Barbiturates	Strong
	Methaqualone	Moderate
	Glutethimide	Moderate
	Anaesthetics	Moderate
	Solvents	Strong
Anxiolytic drugs	Benzodiazepines	Moderate
Psychomotor stimulants	Amphetamines	Strong
	Cocaine	Very strong
	Caffeine	Weak
	Nicotine	Very strong
Psychotomimetic agents	LSD	Weak or absent
	Mescaline	Weak or absent
	Phencyclidine	Moderate
	Cannabis	Weak or absent

# Dépendance :

État d'adaptation à une substance provoquant des signes ou des symptômes dans les heures et les jours qui suivent l'arrêt de la consommation (*sevrage*).

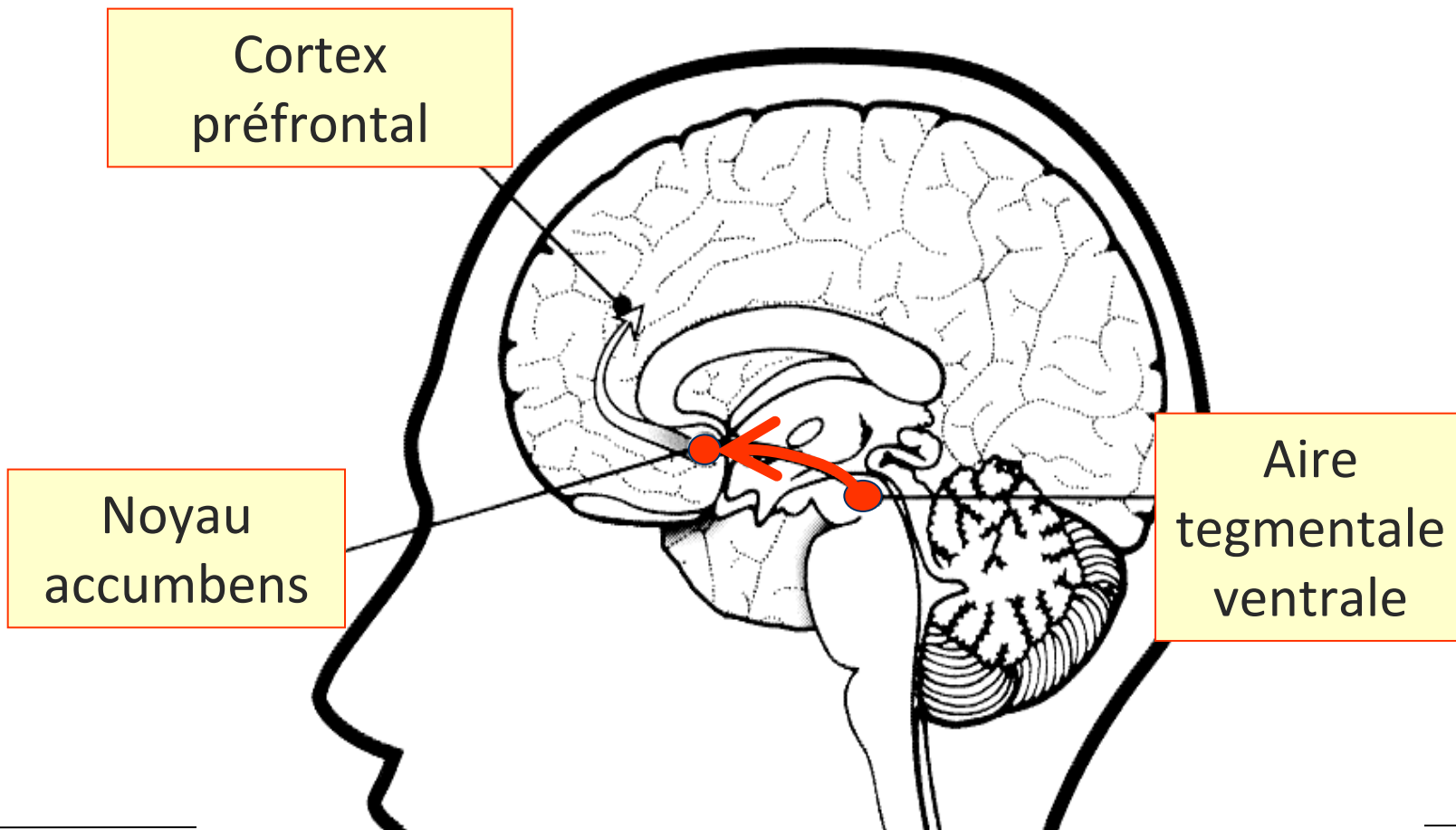
- **Dépendance physique** : manifestations physiques du sevrage : larmoiements, douleurs, dilatation pupillaire, transpiration, diarrhée, insomnie, hypertension (pour les opiacés); agitation, tachycardie, tremblements, hallucinations, crises d'épilepsie (pour l'alcool); somnolence (pour les amphétamines); maux de tête (pour le café); etc.
- **Dépendance psychique** (*addiction*) est caractérisée par une pulsion psychologique fort puissante à absorber continuellement le produit et/ou une présence d'angoisse à s'en trouver privé (manque / *craving*).



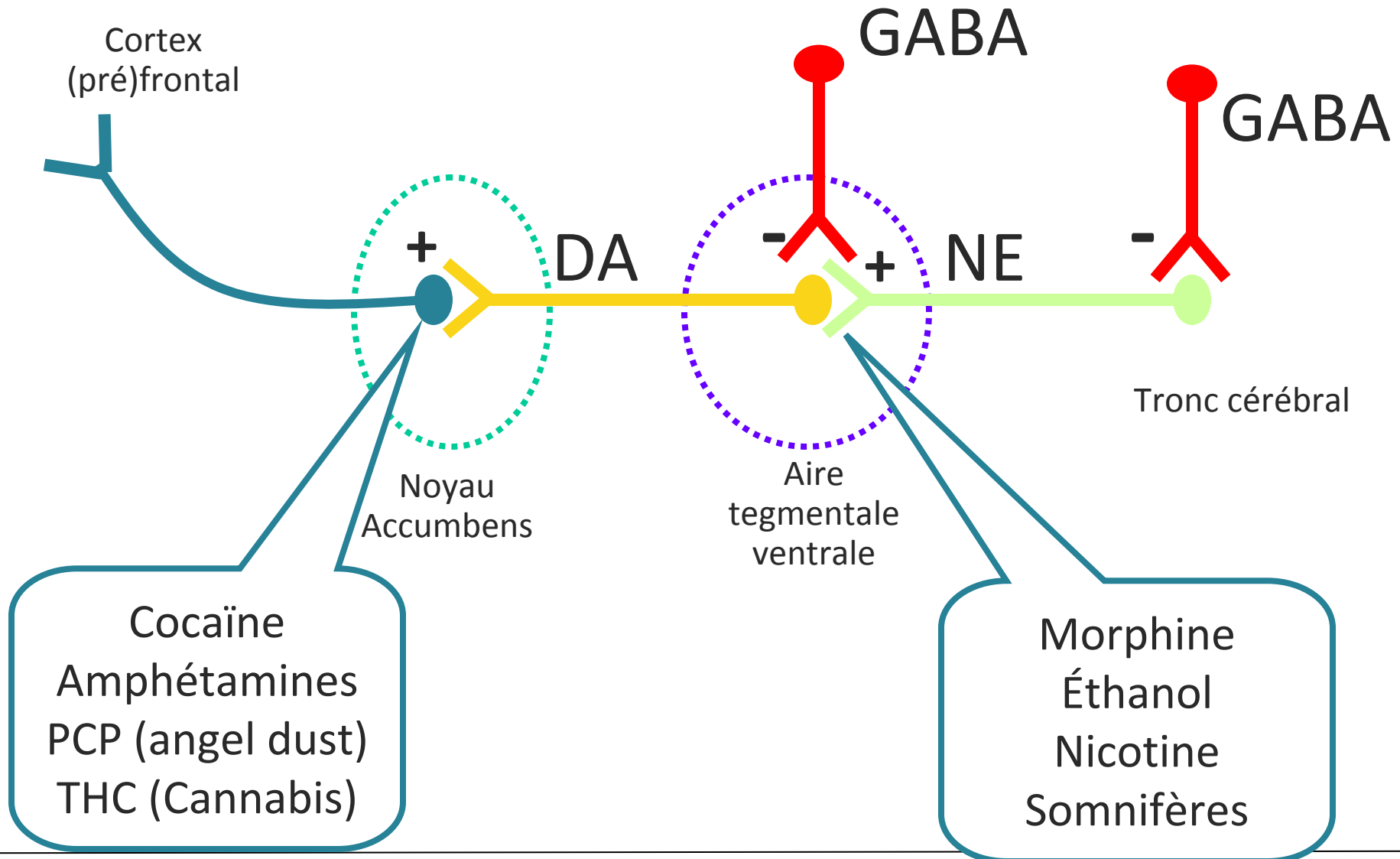
# Les voies de la récompense (*de la motivation*)

Stimuli activateurs →

- Nourriture
- Boissons
- Sexualité
- Relations sociales



# Les voies de la récompense (de la motivation)





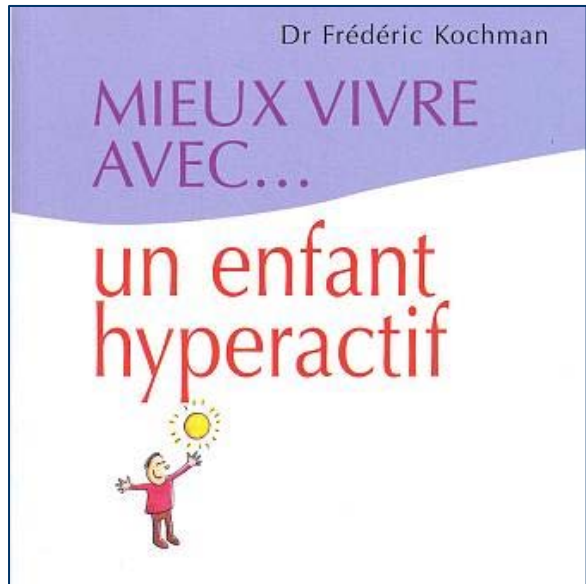
# Les voies de la récompense (de la motivation)

Pathologies des voies de la récompense

Trouble de la motivation :  
le trouble d'hyperactivité avec  
déficit de l'attention (THADA)  
*' les enfants hyperkinétiques '*

R/ rilatine (méthylphénidate)

# Les voies de la récompense (de la motivation)



Pathologies des voies de la récompense

Trouble de la motivation :  
le trouble d'hyperactivité avec  
déficit de l'attention (THADA)  
*' les enfants hyperkinétiques '*

R/ rilatine (méthylphénidate)



New : atomoxétine  
= non-psychostimulant

Inhibiteur spécifique de la  
recapture de la noradrénaline

# Progression of addiction

**Social  
Use**

**Regulated  
relapse**

**Compulsive  
relapse**



**= acquisition**

**= declarative  
memory**

**= procedural  
memory**

# Complément pharmacologique à la prise en charge médicale des dépendances.

Deux composantes :

1. Traitement symptomatique du sevrage
2. Traitement de la dépendance psychique (dissocier le conditionnement de l'effet)

- Thérapie de **substitution** (soulage le sevrage) : nicotine, méthadone, benzodiazépines
- **Antagonistes** (inhibition 'brutales') : mecamylamine, naltrexone, immunisation
- Approches **métaboliques** (disulfirame)
- Autres : antidépresseurs, bupropione, acamprosate



# Tabagisme

- Manifestations physiques du sevrage = 2-3 semaines
- Persistance du désir (psychique) = mois, années...

- Remarque : réussite limitée
  - Sans soutien psycho/pharmacologique : 95-98 % de rechute à 1 an.
  - Avec soutien pharmacologique seul : 95-98 % de rechute à 1 an.
  - Avec soutien psychologique ET pharmacologique : **75 %** de rechute à 1 an
- Substitution nicotinique (+ varénicline)
- Bupropione (amfébutamone)



# Tabagisme



- **Susbtitution : Nicotine**

*1 cigarette normale = 0,8 à 1,5 mg nicotine*

*1 fumeur moyen = 15 cigarettes/jour*

- patches transdermiques (7, 14 ou 21 mg/24h)
- gommes à mâcher (2-4 mg)
- Inhaler (5-25 mg/24h)



- Diminue les manifestations du sevrage
- Effets secondaires : vertiges, nausées, palpitations
- Irritations cutanées (patches)
- Pas d'associations de deux approches
- Pas de tabac!!!



# Tabagisme



- Amfébutamone = Bupropione
  - Spécialité = Zyban<sup>R</sup> pour usage anti-tabagisme (GSK )
  - Spécialité = Wellbutrin<sup>R</sup> pour usage anti-dépresseur (GSK )
  - Antidépresseur (inhibe recapture Noradrénaline et dopamine)
  - Demi-vie courte, mais comprimés libération prolongée (formule XR) = « extended release »
  - Débuter le traitement pendant que le patient fume encore; arrêter le tabagisme au cours de la deuxième semaine de traitement
  - Traitements standard de 7-10 semaines. Selon efficacité, poursuivre.
  - Attention : abaissement seuil épileptogène.
- Nortriptyline = antidépresseur tricyclique.
- Mecamylamine
  - Antagoniste des récepteurs nicotiques  
(pas en Belgique)



# La varénicline (Champix) : agoniste partiel des récepteurs nicotiniques

Agoniste partiel : - assure la substitution  
- diminue les sensations de la consommation



 **U.S. Food and Drug Administration** 

[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#) | [FDA Centennial](#)

---

## ***FDA News***

**FOR IMMEDIATE RELEASE**  
P06-67  
May 11, 2006

**Media Inquiries:**  
Laura Alvey, 301-827-6242  
**Consumer Inquiries:**  
888-INFO-FDA

### **FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation**

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) announced today the approval of Chantix (varenicline tartrate) tablets, to help cigarette smokers stop smoking. The active ingredient in Chantix, varenicline tartrate, is a new molecular entity that received a priority FDA review because of its significant potential benefit to public health.

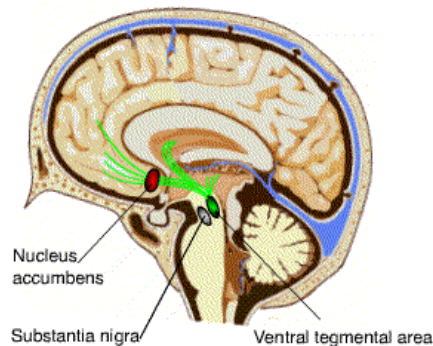




# Et quels sont les effets sur la production de dopamine?

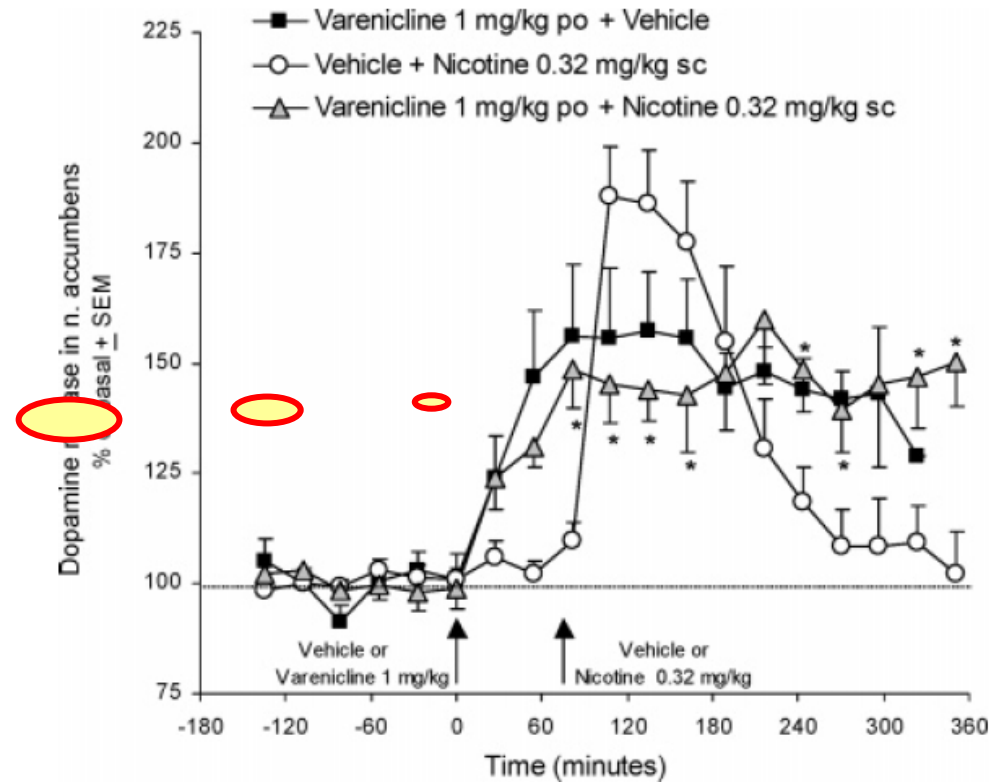
Regardez attentivement !

## Pleasure Reward Pathway



## Dopaminergic pathways

<http://www.rnceus.com/meth/neurophys.html>



**Figure 2.** Time courses for the effects of 0.32 mg/kg sc nicotine (open circles) and 1.0 mg/kg po varenicline (1, filled squares) alone and in combination (triangles) on extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens of conscious Sprague–Dawley rats. Varenicline was administered 1 h before nicotine (arrows), and effects on dopamine release are expressed as a percentage of baseline (mean of last five predrug basal levels)  $\pm$  SEM ( $N = 4-6$ ). \* $p < 0.05$ : varenicline with nicotine vs nicotine alone (two-factor analysis, repeated measures, Western-Electric).

 **U.S. Food and Drug Administration** 

[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#) | [FDA Centennial](#)

---

**FDA News**

FOR IMMEDIATE RELEASE  
P06-67  
May 11, 2006

Media Inquiries:  
Laura Alvey, 301-827-6242  
Consumer Inquiries:  
888-INFO-FDA

**FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation**

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) announced today the approval of Chantix (varenicline tartrate) tablets, to help cigarette smokers stop smoking. The active ingredient in Chantix, varenicline tartrate, is a new molecular entity that received a priority FDA review because of its significant potential benefit to public health.

## ***Varénicline***

*Effets secondaires  
troubles digestifs,  
neurologiques et  
psychiques,*

*toxicité cardiaque à  
long terme*

### **Folia Pharmacotherapeutica Décembre 2008 : Sevrage tabagique**

Dans quelques études, la **varénicline (Champix®)** est apparue plus efficace à court terme qu'un traitement de substitution nicotinique; l'évaluation un an plus tard révèle que le premier traitement n'est pas plus efficace que le second dans l'arrêt du tabagisme. L'agence des médicaments britannique, le MHRA, a reçu des dizaines de notifications d'effets indésirables lors de l'utilisation de la varénicline: dépression, idées suicidaires, céphalées, somnolence. [ *La Revue Prescrire 2008 ; 292 : 105* ] *Certaines sources considèrent qu'en l'absence de données claires concernant des effets indésirables graves potentiels, la varénicline ne peut pas être considérée comme traitement de premier choix dans l'arrêt du tabagisme.*



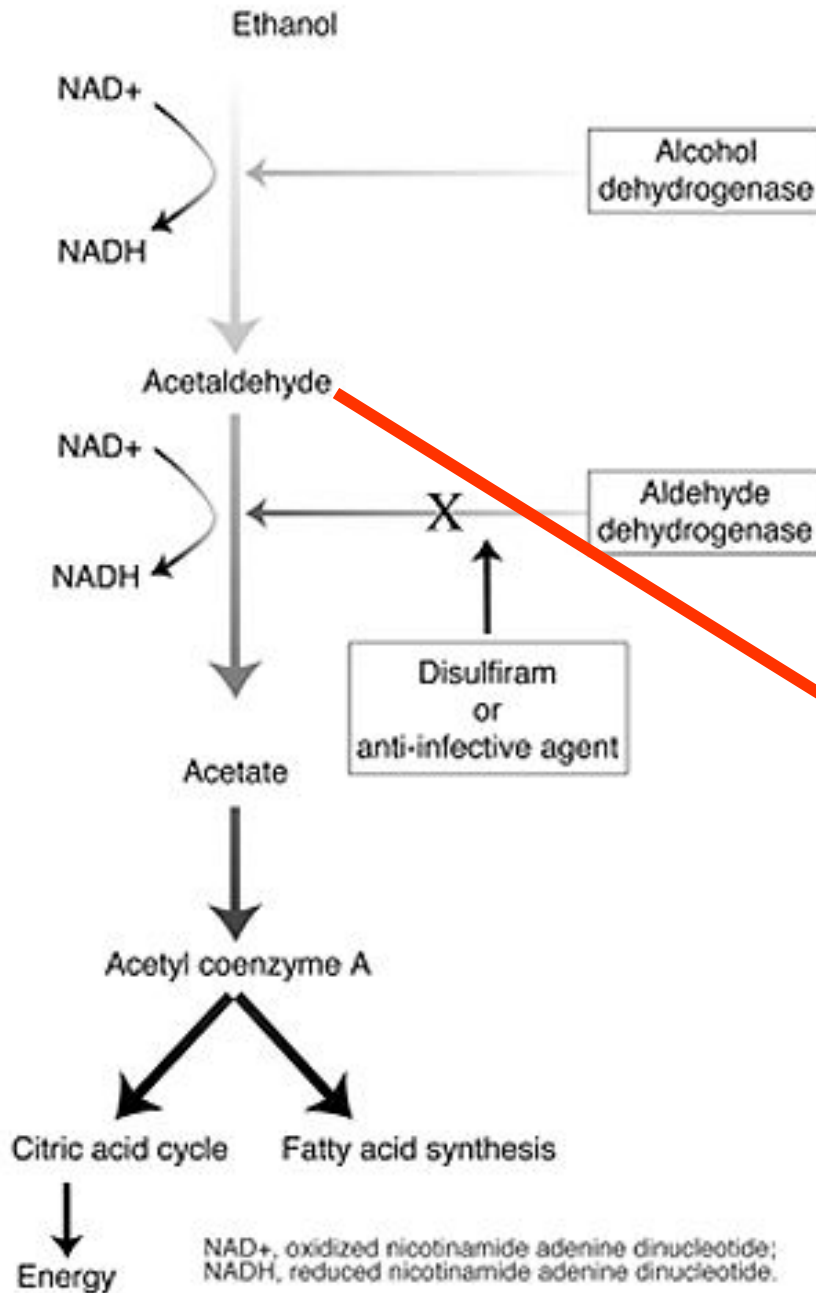
# Alcoolisme



## Traitements :

- Substitution : Benzodiazépines (**diazépam**, demi-vie longue)
- Symptomatique du sevrage : **clonidine**, Beta bloquants, neuroleptiques (**tiapride**)
- Complément : **Acamprosate** (analogue de la Taurine, antagoniste du récepteur NMDA du glutamate)
- Naltrexone (antagoniste opiacé!)
- Inhibition de son métabolisme hépatique : **Disulfirame** (antabuse<sup>R</sup>)

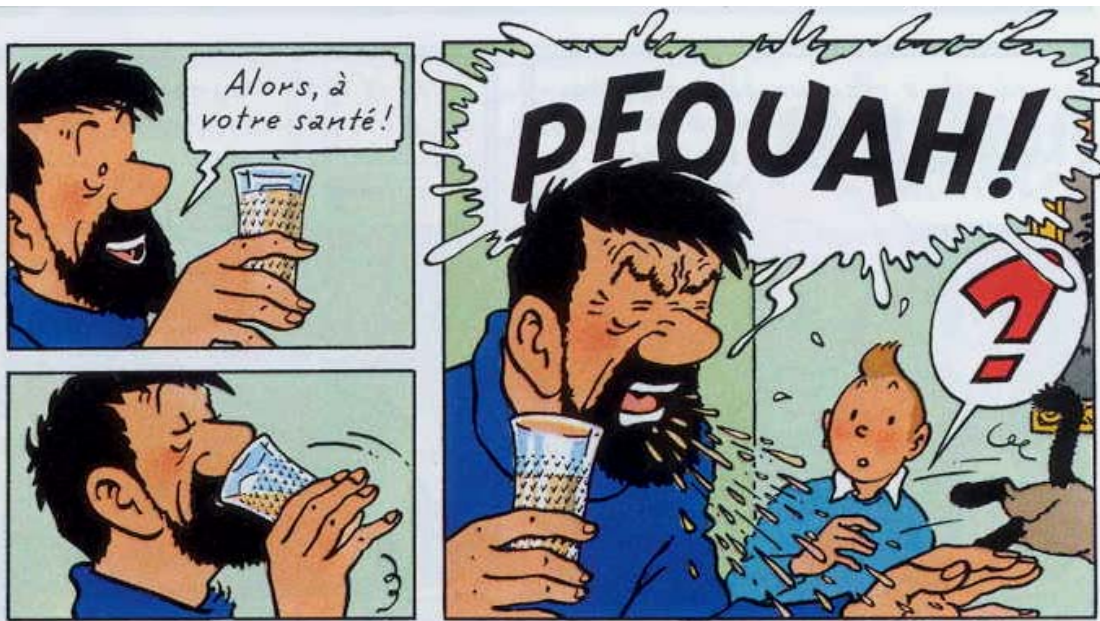
Attention au métabolisme CYP450 si cirrhose...



Disulfirame ou comment transformer l'alcool en un poison

Accumulation = nausées, bouffées de chaleur, transpiration,...

NAD<sup>+</sup>, oxidized nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide.



Disulfirame ou  
comment  
transformer  
l'alcool en un  
poison

