

# Toxicomanie et dépendances



dépendances 1

## 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.

dépendances 2

# 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

dépendances 3

# DIFFERENTS TYPES DE DROGUES

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

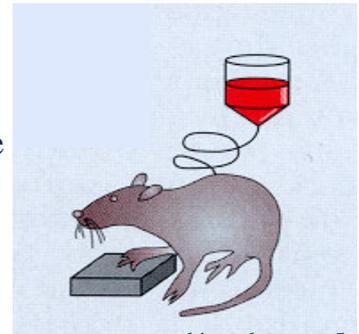
Type	Examples	Dependence liability
Narcotic analgesics	Morphine	Very strong
	Diamorphine	Very strong
General CNS depressants	Ethanol	Strong
	Barbiturates	Strong
	Methaqualone	Moderate
	Glutethimide	Moderate
	Anaesthetics	Moderate
	Solvents	Strong
Anxiolytic drugs	Benzodiazepines	Moderate
Psychomotor 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

dépendances 4

# 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*).

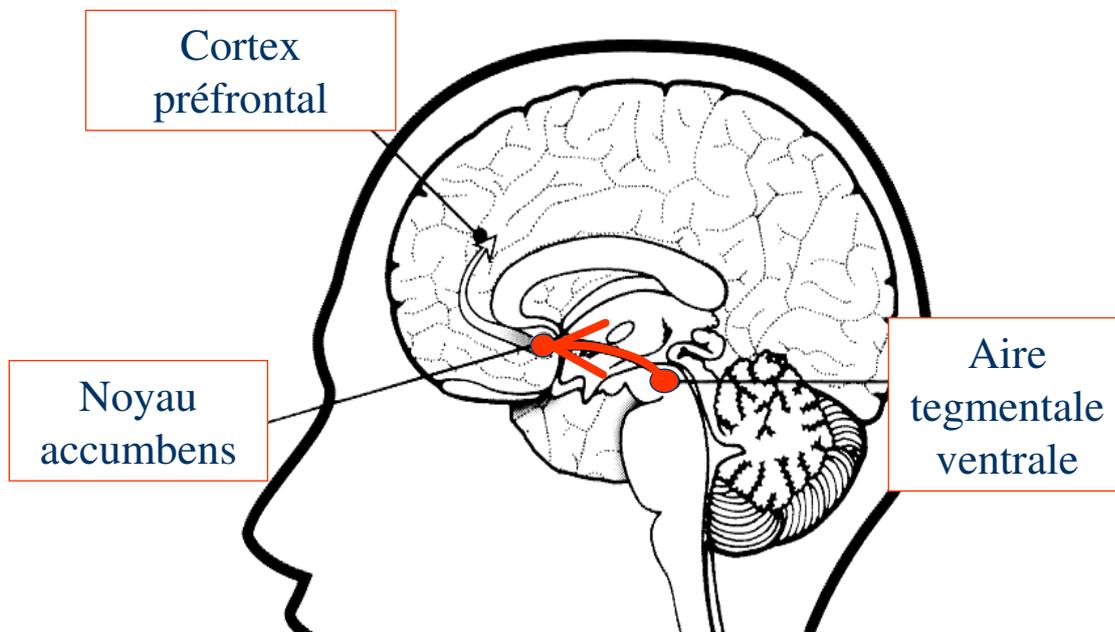


dépendances 5

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

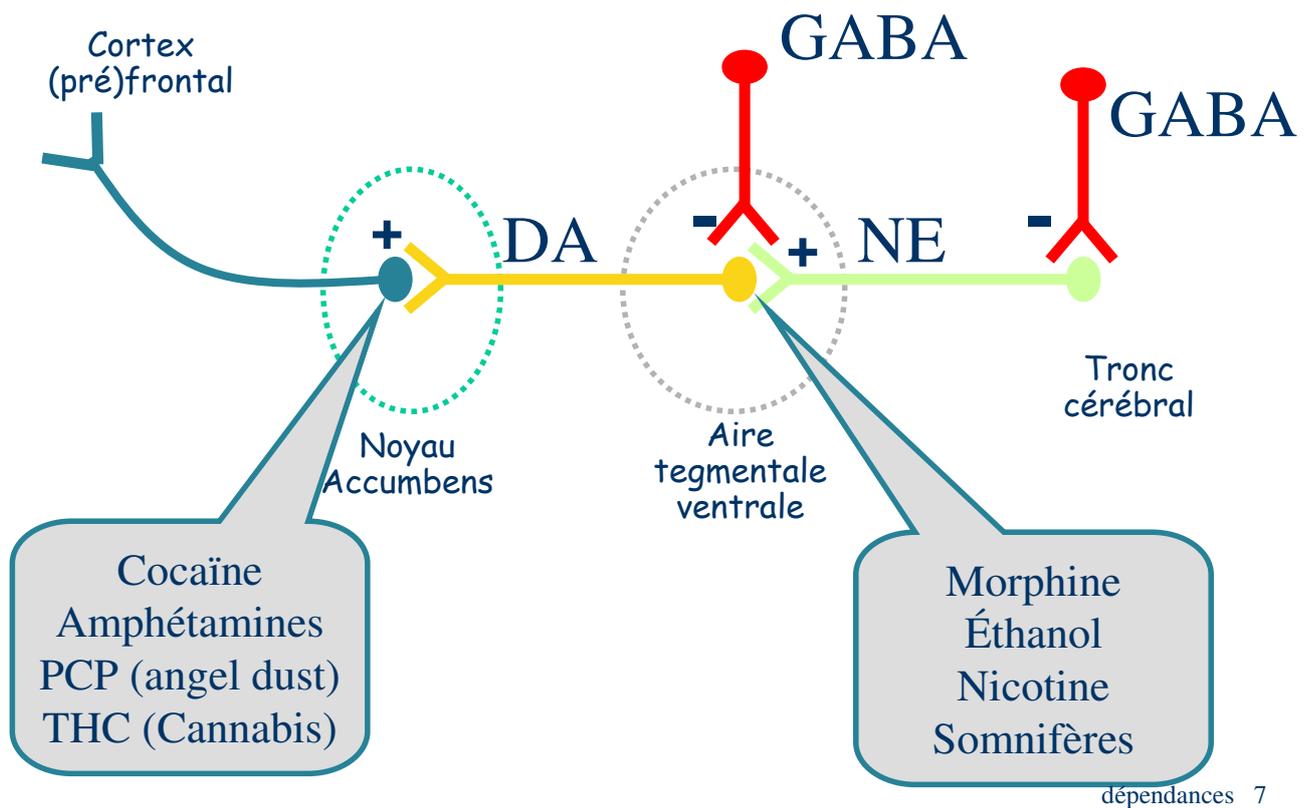
Stimuli activateurs →

- Nourriture
- Boissons
- Sexualité
- Relations sociales



dépendances 6

# Les voies de la récompense (de la motivation)



# Les voies de la récompense (de la motivation)

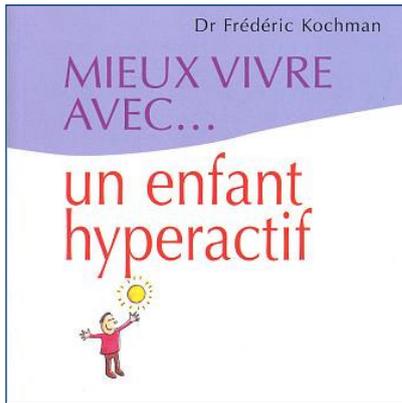
## Pathologies des voies de la récompense

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)

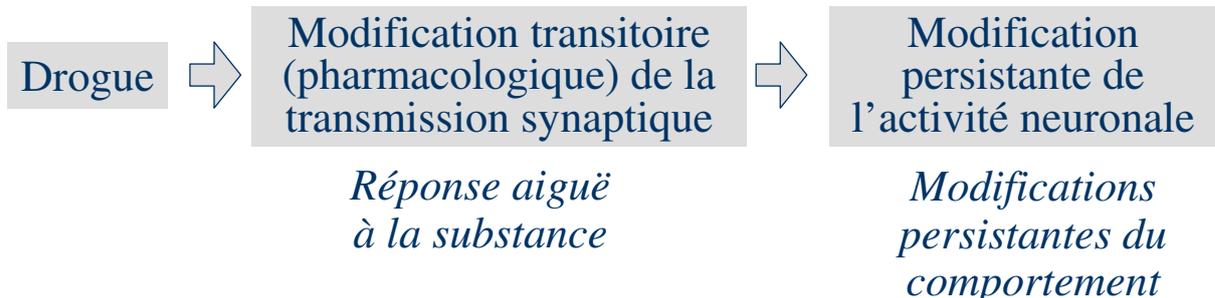


dépendances 9

## Addiction & mémoire

*Plasticité nerveuse* : modification persistante des réseaux neuronaux (renforcement et affaiblissement synaptiques, modification de connexions... )

- La mémoire : plasticité du système nerveux central induite par l'activité nerveuse, par l'expérience
- L'addiction : plasticité du système nerveux central induite par une substance (drogue).

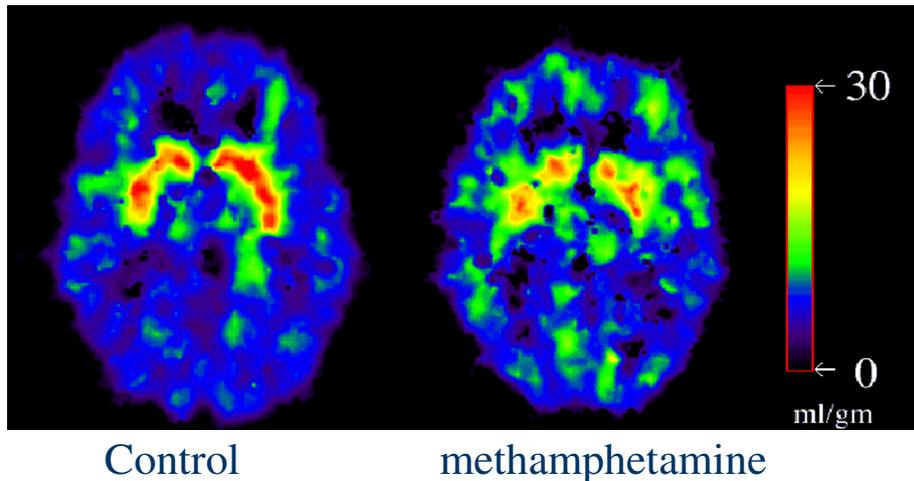


*Réponse aiguë  
à la substance*

*Modifications  
persistantes du  
comportement*

dépendances 10

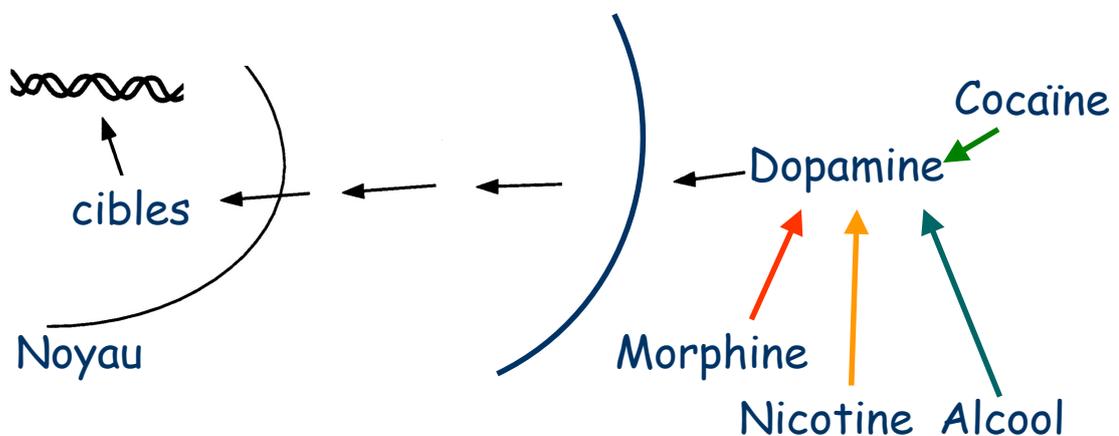
## Modification persistante de l'activité neuronale



Diminution de l'expression du transporteur de la dopamine chez un patient exposé pendant 80 jours à la méthamphétamine

dépendances 11

Toutes les substances qui conduisent à une dépendance psychique modulent positivement la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens.



dépendances 12

# 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, bupropion, acamprosate

dépendances 13

## *La prise en charge des toxicomanies...*



*...un paradoxe pharmacodynamique*



dépendances 14



# 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
- Bupropion (amfébutamone)



dépendances 15

# Tabagisme

- Substitution : Nicotine

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

*1 fumeur moyen = 15 cigarettes/jour*

- patchs 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 (patchs)
- Pas d'associations de deux approches
- Pas de tabac!!!



dépendances 16

# Tabagisme



- Amfébutamone (Zyban<sup>®</sup>) = Buproprion  
Antidépresseur (inhibe recapture  
Noradrénaline et dopamine)  
Traitements de 7-10 semaines
- Mecamylamine  
Antagoniste des récepteurs nicotiniques  
(pas en Belgique)



dépendances 17

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

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

**1906-2006**  
**FDA**  
Centennial

**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.



dépendances 18

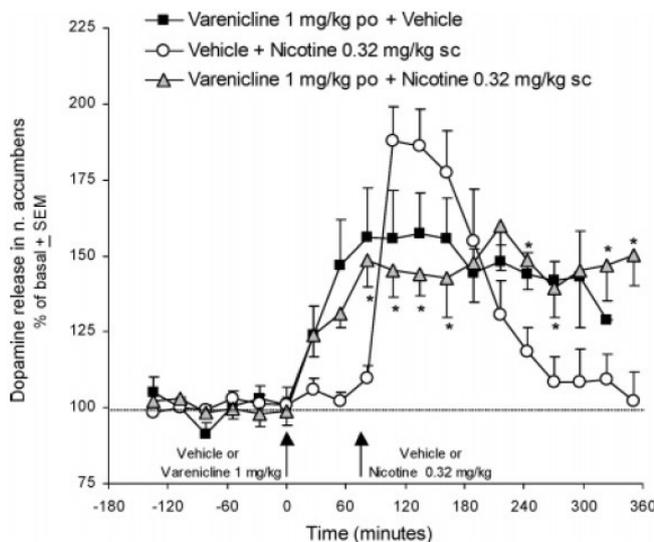
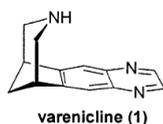
## Varenicline: An $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation

Jotham W. Coe,\* Paige R. Brooks, Michael G. Vetelino, Michael C. Wirtz, Eric P. Arnold, Jianhua Huang, Steven B. Sands, Thomas I. Davis, Lorraine A. Lebel, Carol B. Fox, Alka Shrikhande, James H. Heym, Eric Schaeffer, Hans Rollema, Yi Lu, Robert S. Mansbach, Leslie K. Chambers, Charles C. Rovetti, David W. Schulz, F. David Tingley, III, and Brian T. O'Neill

Pfizer Global Research and Development, Groton Laboratories, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340

Received January 25, 2005

**Abstract:** Herein we describe a novel series of compounds from which varenicline (1, 6,7,8,9-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino[2,3-h][3]benzazepine) has been identified for smoking cessation. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) mediate the dependence-producing effects of nicotine. We have pursued  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonists to inhibit dopaminergic activation produced by smoking while simultaneously providing relief from the craving and withdrawal syndrome that accompanies cessation attempts. Varenicline displays high  $\alpha 4\beta 2$  nAChR affinity and the desired in vivo dopaminergic profile.



**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).

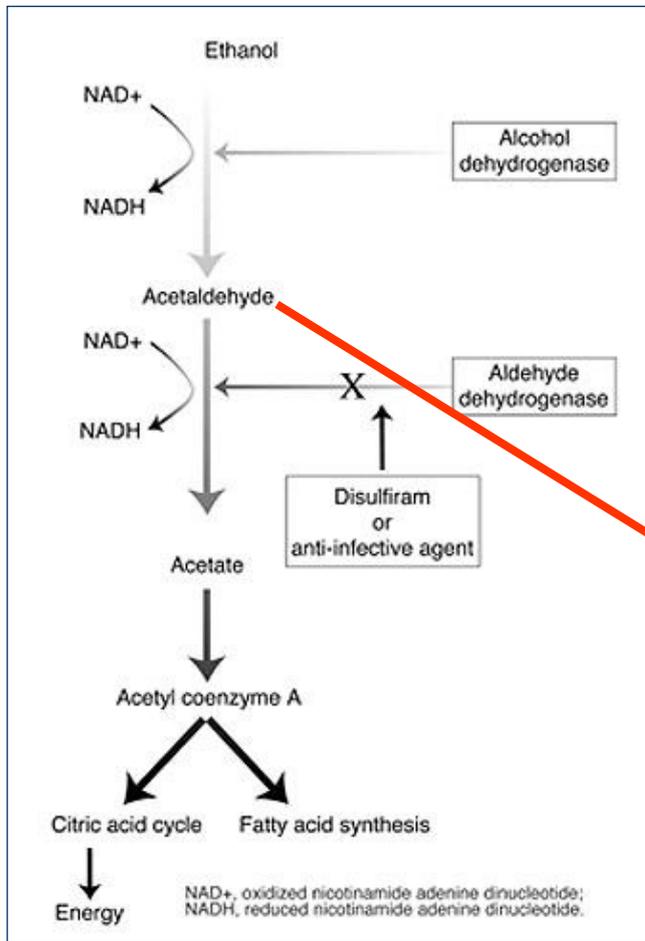
dépendances 19

## 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)
- Inhibition de son métabolisme hépatique : Disulfirame (antabuse<sup>R</sup>)

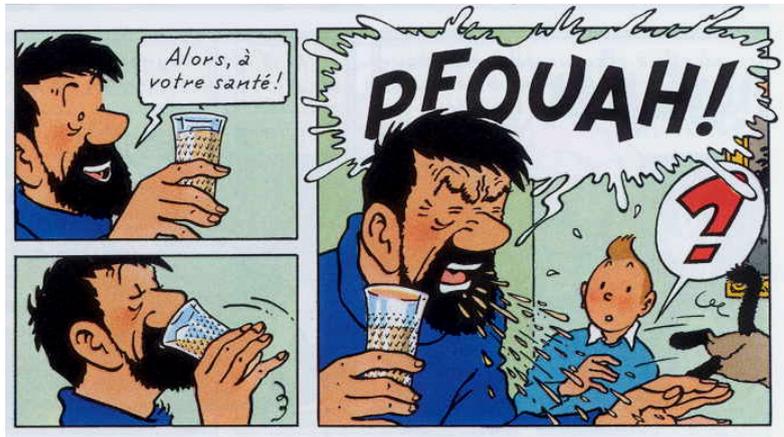


dépendances 20



Disulfirame ou comment transformer l'alcool en un poison

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



Disulfirame ou comment transformer l'alcool en un poison

