

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

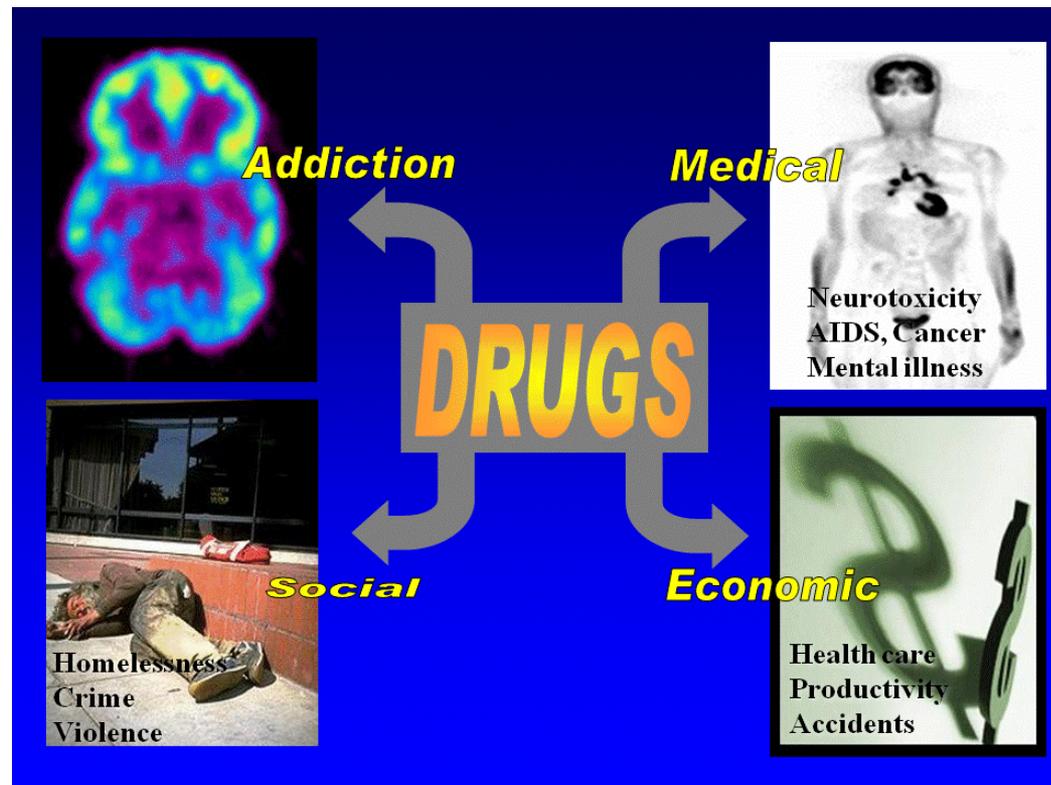


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



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

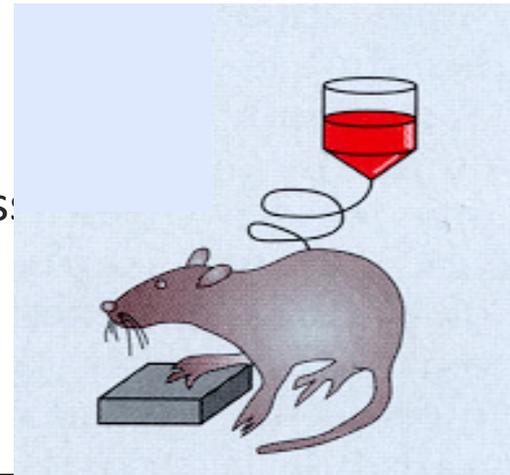
En fonction de l'effet recherché par le toxicomane

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*).

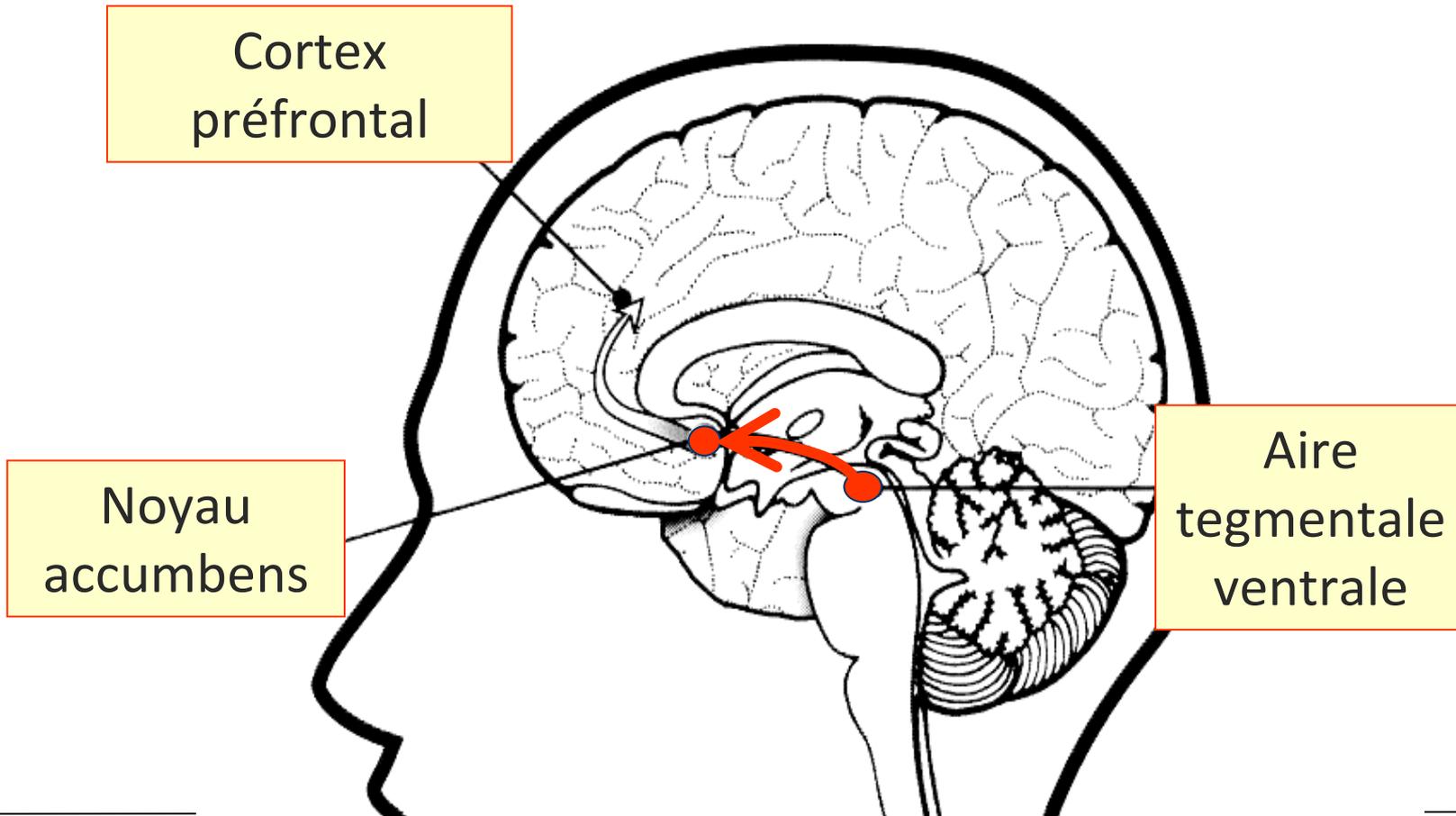
- **Dépendance physique** : manifestations physiques du sevrage : larmoiements, douleurs, dilatation pupillaire, transpiration, diarrhée, insomnie, hypertension (pour les opiacés); agitation, tachycardie, tremblements, hallucinations, crises d'épilepsie (pour l'alcool); somnolence (pour les amphétamines); 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*).



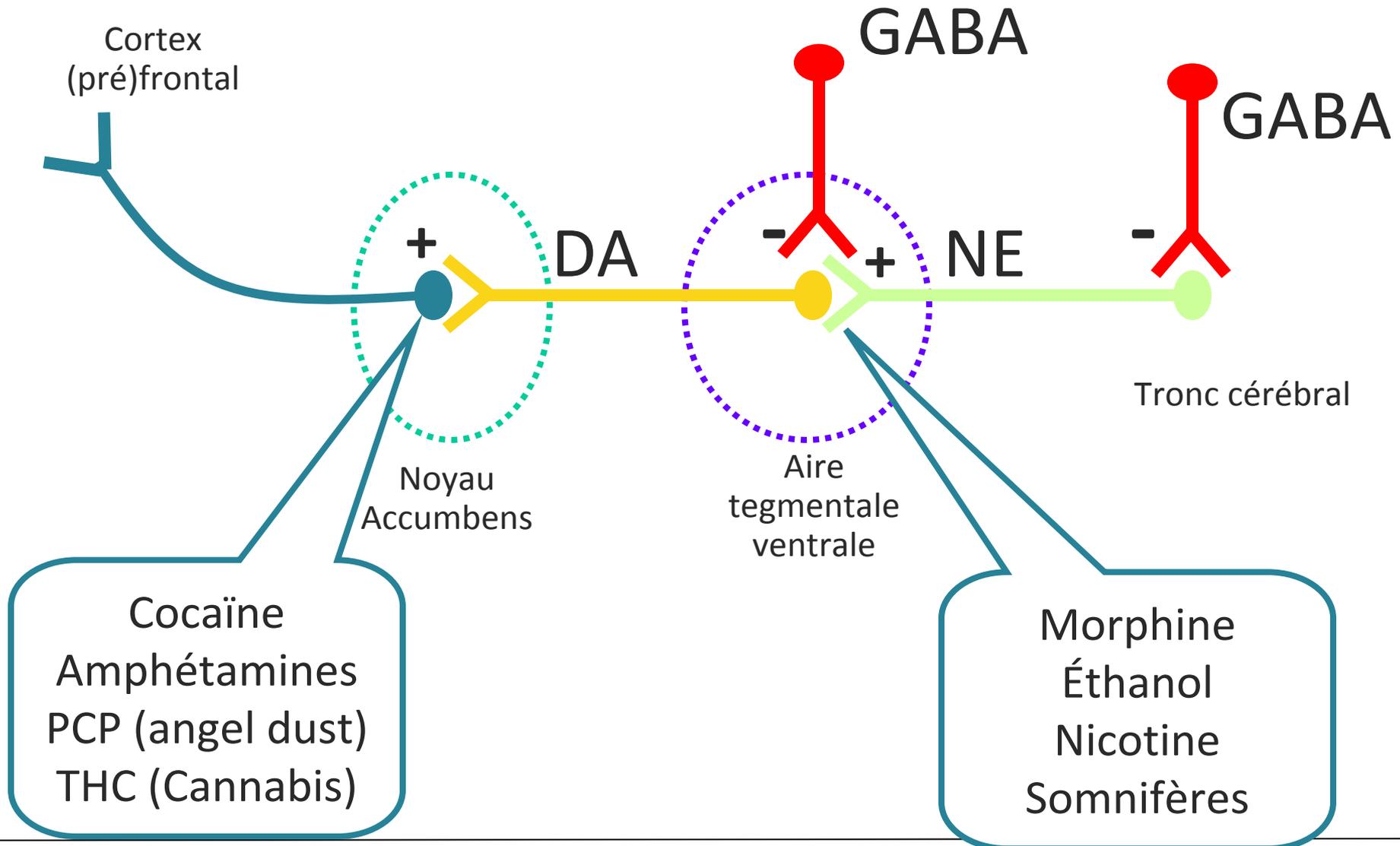
Les voies de la récompense *(de la motivation)*

Stimuli activateurs →

- Nourriture
- Boissons
- Sexualité
- Relations sociales



Les voies de la récompense (de la motivation)

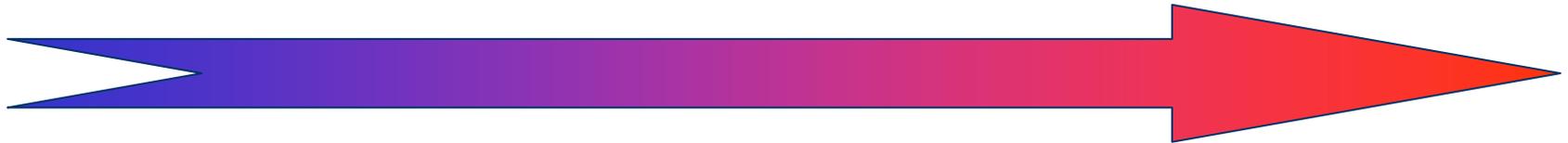


Progression of addiction

**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^R pour usage anti-tabagisme (GSK)
 - Spécialité = Wellbutrin^R 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



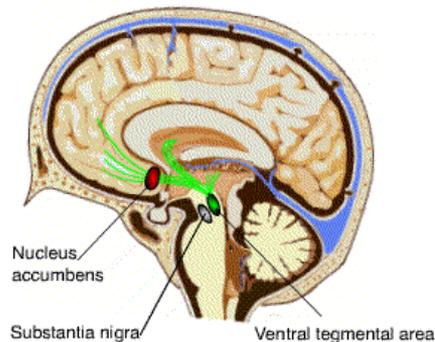
The screenshot shows the top of an FDA website page. On the left is the FDA Centennial logo (1906-2006). In the center is the text "U.S. Food and Drug Administration" in a blue box with yellow text. On the right is a small logo of an eagle. Below the header are navigation links: "FDA Home Page | Search FDA Site | FDA A-Z Index | Contact FDA | FDA Centennial". A horizontal line separates the header from the main content. The main content is titled "FDA News" in a large, bold, blue font. Below the title, on the left, is the text "FOR IMMEDIATE RELEASE", "P06-67", and "May 11, 2006". On the right, under "Media Inquiries:", is "Laura Alvey, 301-827-6242" and under "Consumer Inquiries:" is "888-INFO-FDA". The main headline is "FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation". Below the headline is a paragraph: "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>

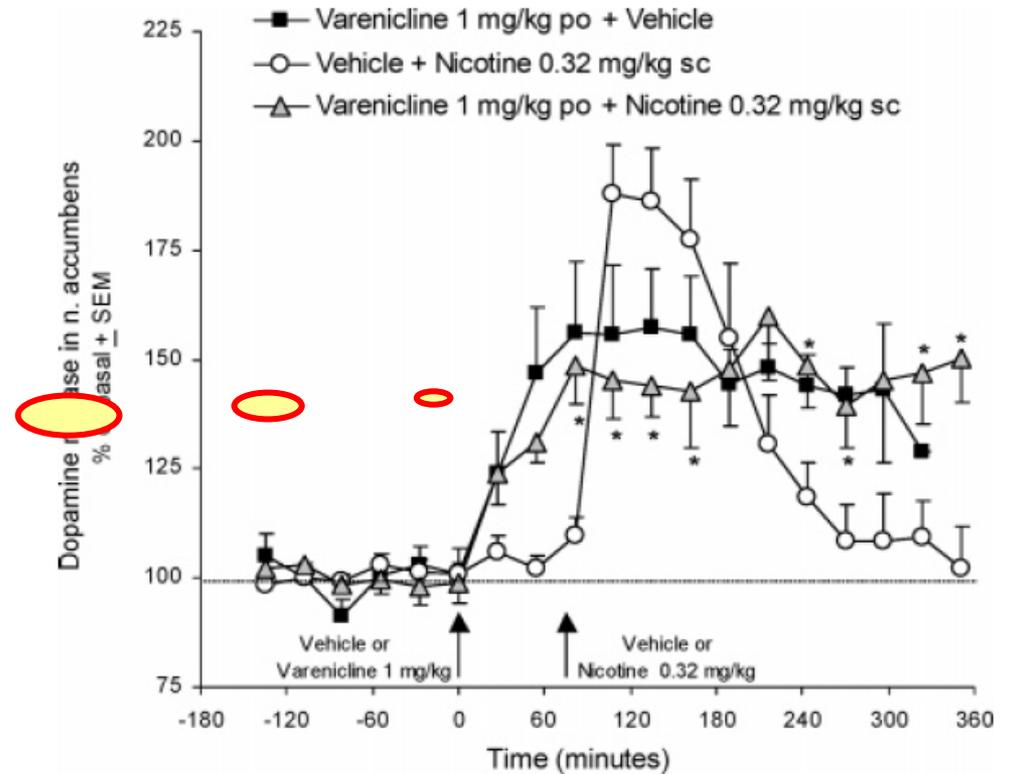


Figure 2. Time courses for the effects of 0.32 mg/kg sc nicotine (open circles) and 1.0 mg/kg po varenicline (1, filled squares) alone and in combination (triangles) on extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens of conscious Sprague-Dawley rats. Varenicline was administered 1 h before nicotine (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).

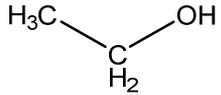
Alcoolisme



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^R)

Attention au métabolisme CYP450 si cirrhose...



Ethanol

NAD⁺

NADH

Alcohol
dehydrogenase



Acetaldehyde

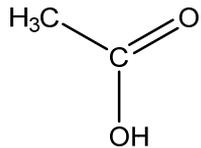
NAD⁺

NADH

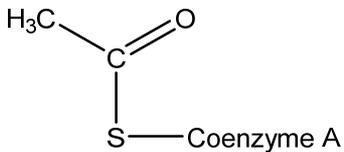
Aldehyde
dehydrogenase

Disulfiram
or
anti-infective agent

Acetate



Acetyl coenzyme A



Citric acid cycle

Fatty acid synthesis

Energy

NAD⁺, oxidized nicotinamide adenine dinucleotide;
NADH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide.

Disulfirame ou
comment
transformer
l'alcool en un
poison

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

Back-up

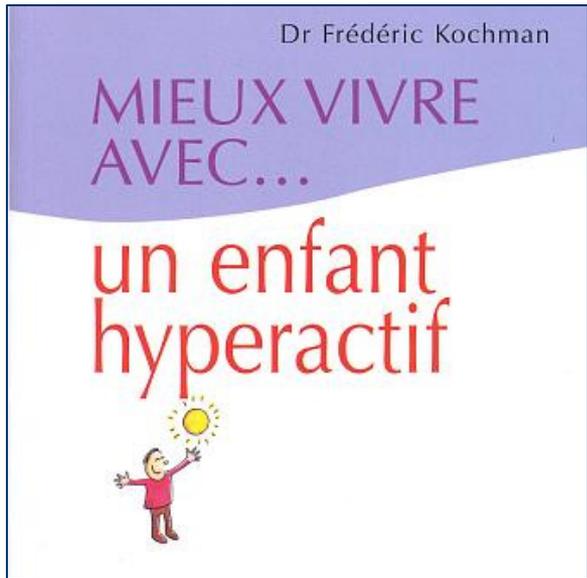
Les voies de la récompense (de la motivation)

Pathologies des voies de la récompense

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

R/ méthylphénidate (RILATINE®)

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



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

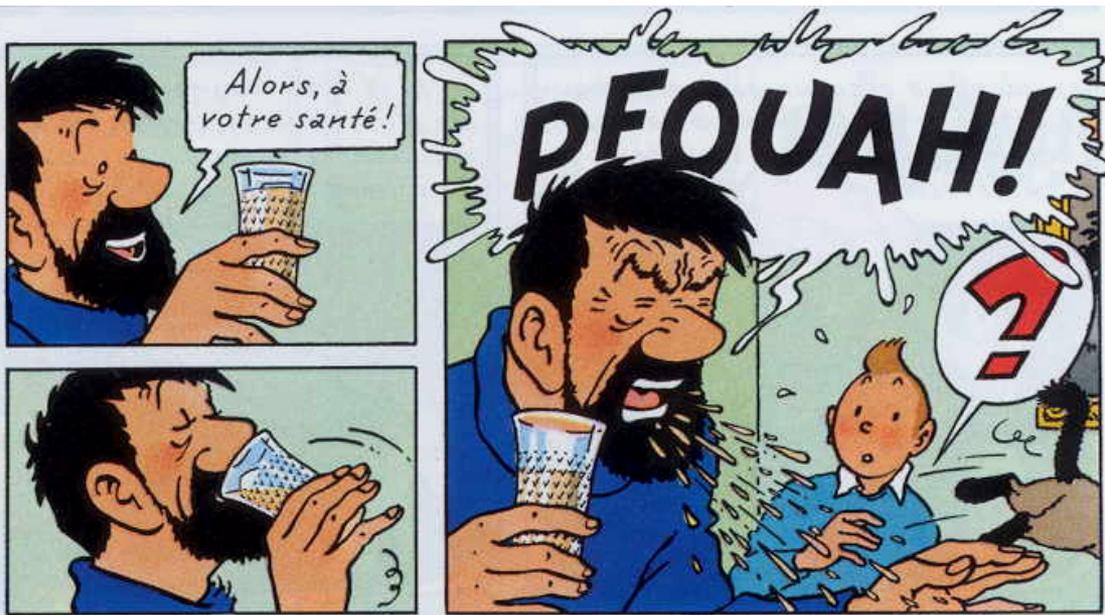
*Effets secondaires
troubles digestifs,
neurologiques et
psychiques,*

*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.





Disulfirame ou
comment
transformer
l'alcool en un
poison

