

Dépendance à la nicotine

- mécanismes
- rôle de la nicotine dans la dépendance et le sevrage



Pr Maurice Dematteis
Addictologie & Pharmacologie



DIU de tabacologie
et d'aide au sevrage
tabagique 2018-2019

Tabac : le plus meurtrier... mais l'éternel oublié !

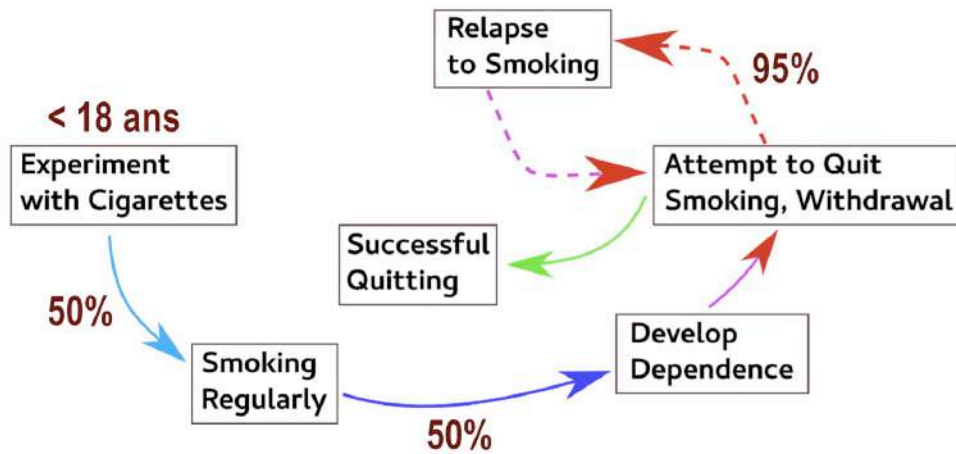


AUTOPSIE D'UN MEURTRIER



**78.966 morts dont
44.000 par cancer**
50% des fumeurs meurent
prématurément du tabac
en fait 2 sur 3...
10 années de perte de vie
en fumant toute la vie
672.000 malades
5000 morts par tabac passif
34% de fumeurs en France
38% H, 30% F
13.400.000 fumeurs quotidiens

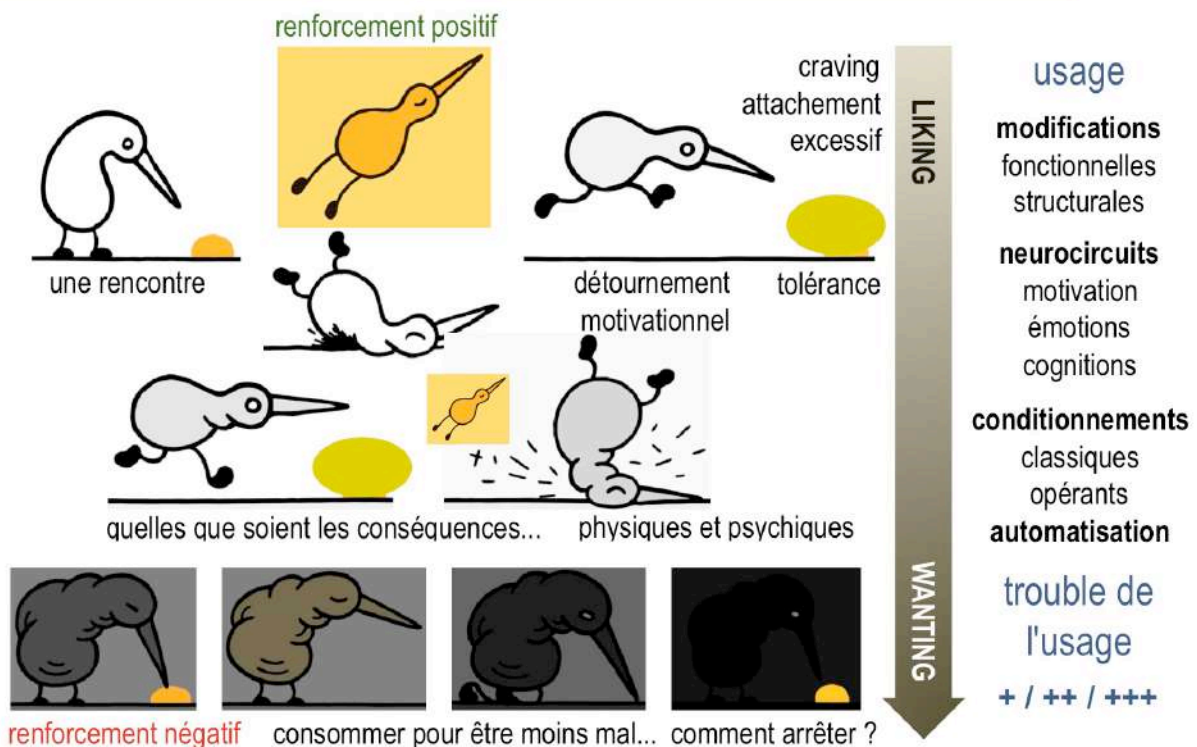
Fumer est hautement addictif !



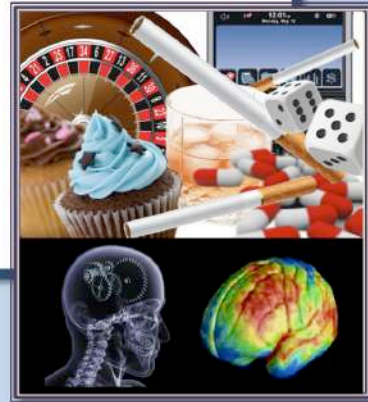
Stages of tobacco addiction. Most smokers begin to experiment with cigarettes (i.e., smoked tobacco) **before age 18**. **More than 50% of these teenagers become regular smokers**. Nicotine dependence usually **develops during the first few years** of smoking; **approximately 50%** of individuals who smoke regularly are dependent on nicotine. Among smokers who attempt to quit smoking, the **relapse rate is approximately 95%**. Smokers who successfully quit usually endure multiple cycles of attempted quitting and relapse.

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

Addiction : automatiser un comportement



Addiction: a chronic brain disease...



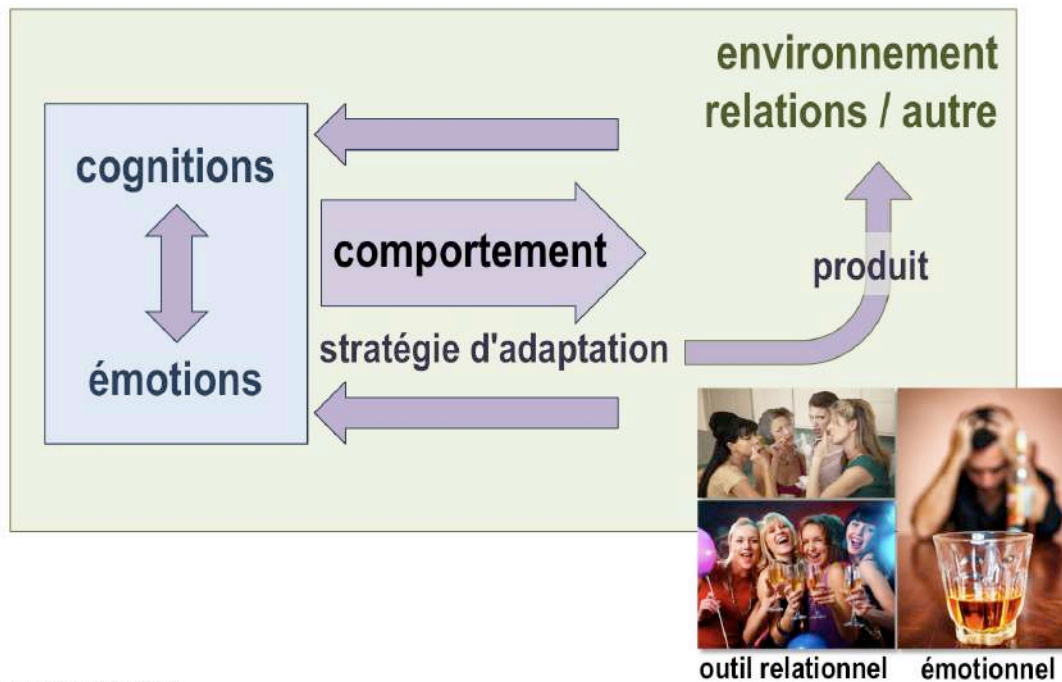
Pr Maurice Dematteis
Addictologie & Pharmacologie



S'adapter... dans un monde moderne

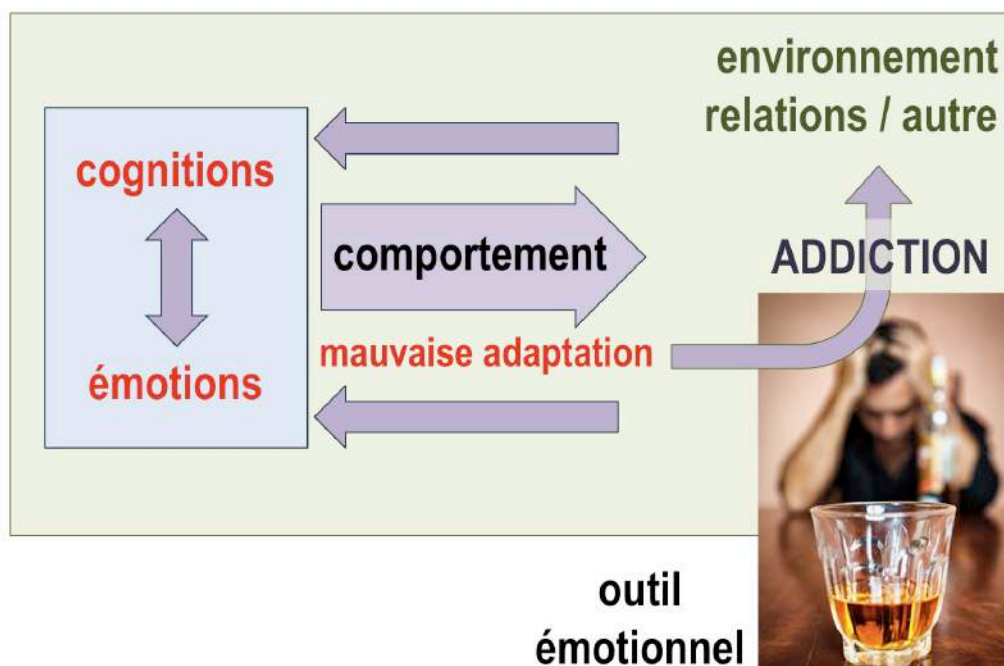


Outils d'interaction, d'adaptation



Dematteis. Illustration personnelle

Altérations des relations, de l'adaptation

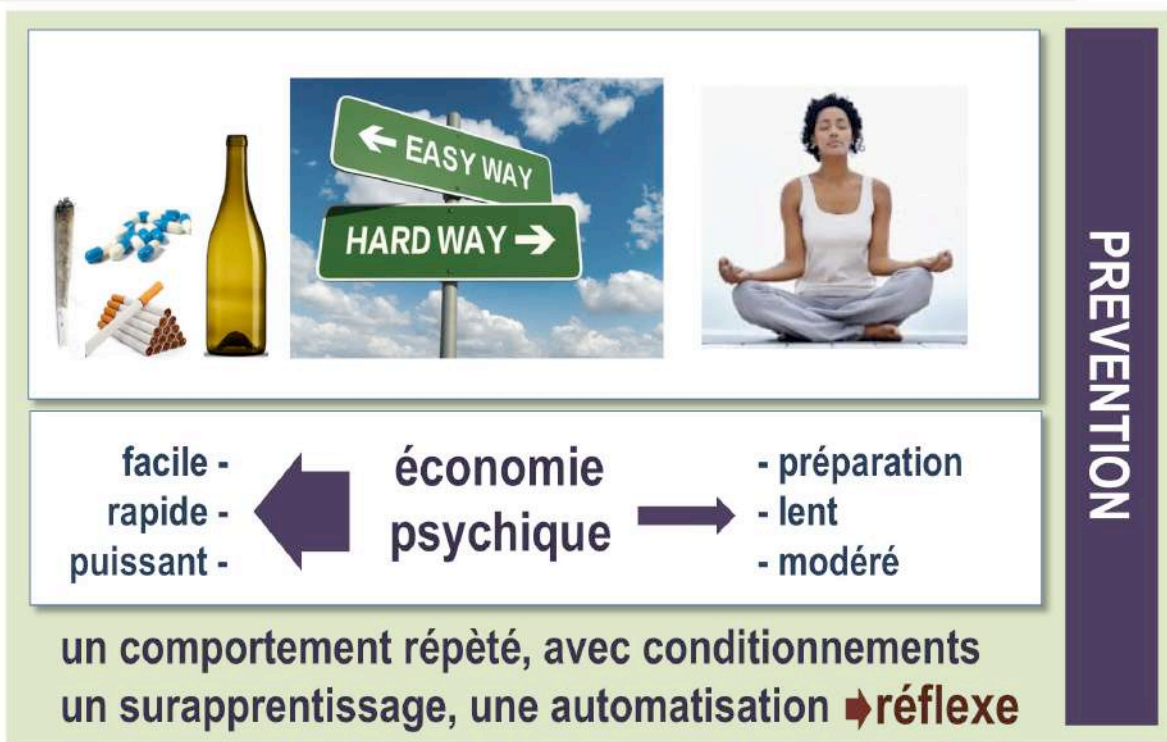


Dematteis. Illustration personnelle

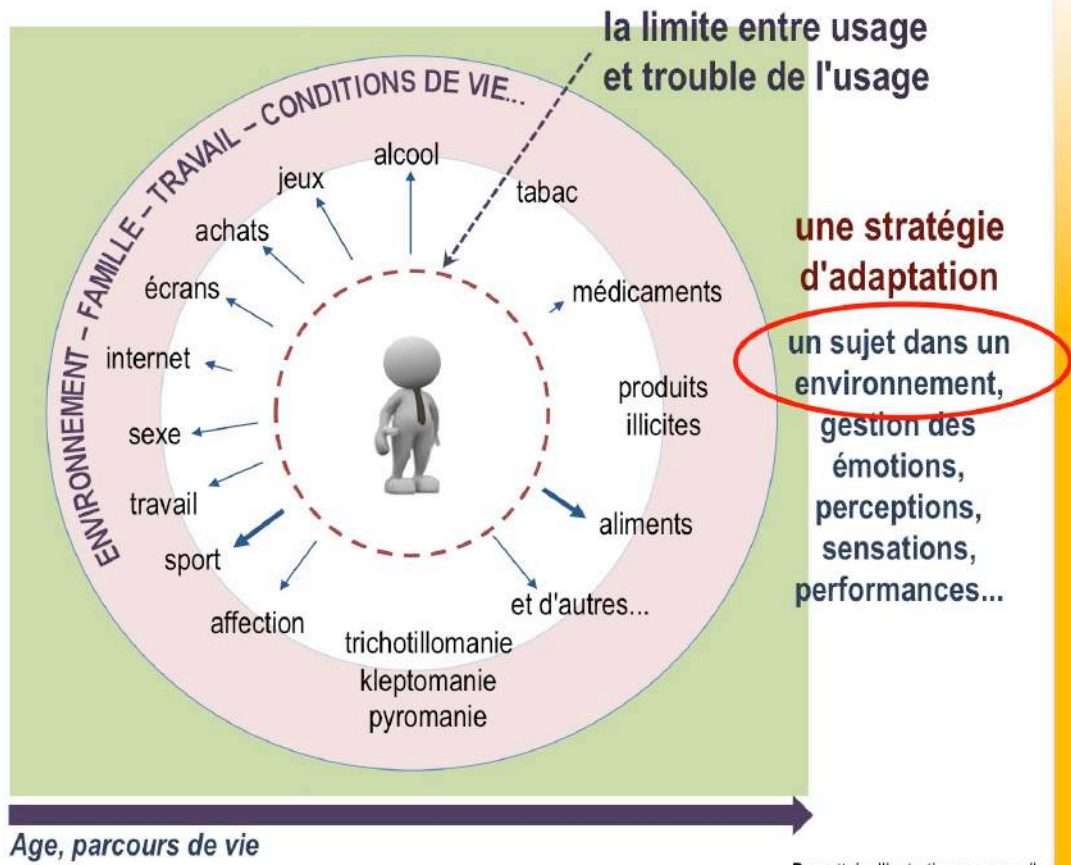
Une stratégie facile à s'imposer



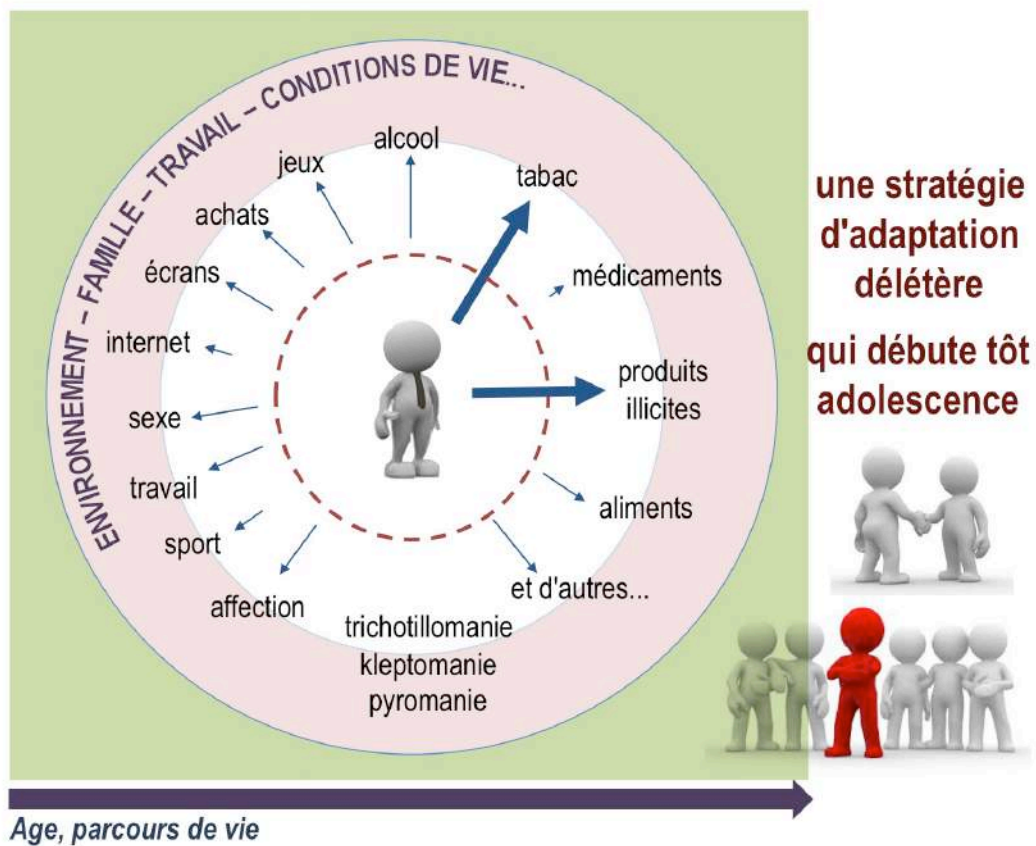
Une stratégie facile à s'imposer



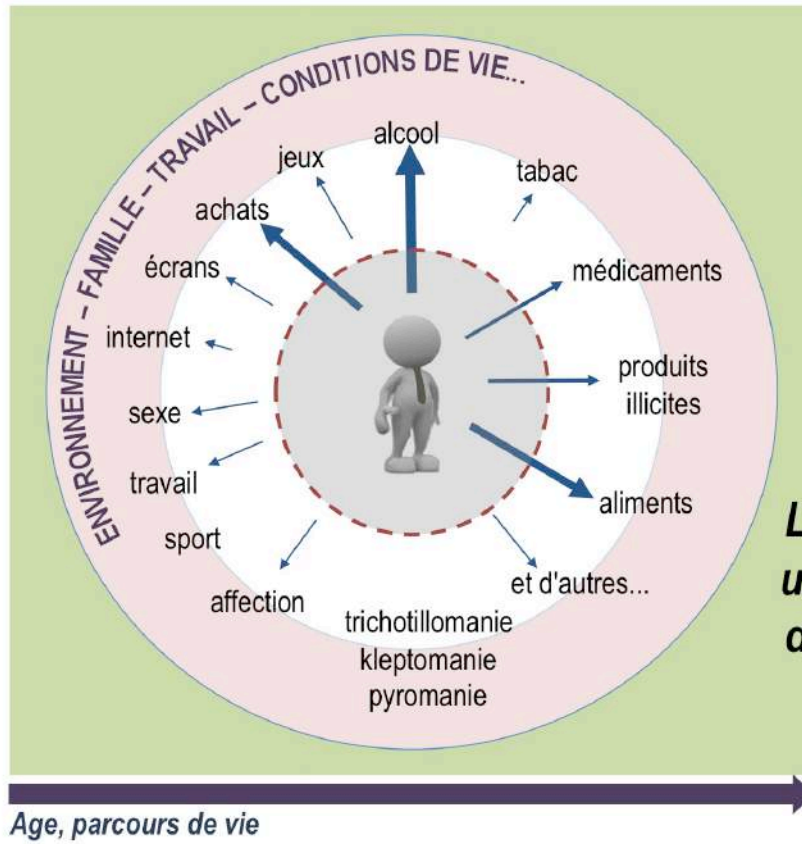
De l'usage... au trouble de l'usage



... au trouble de l'usage



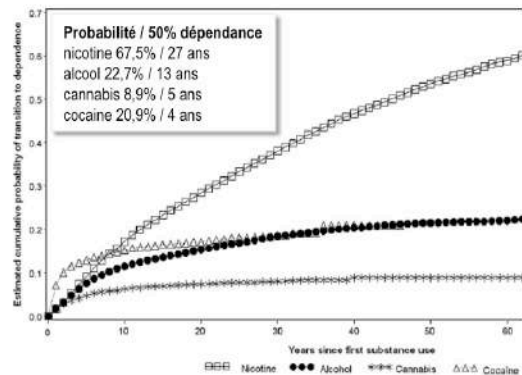
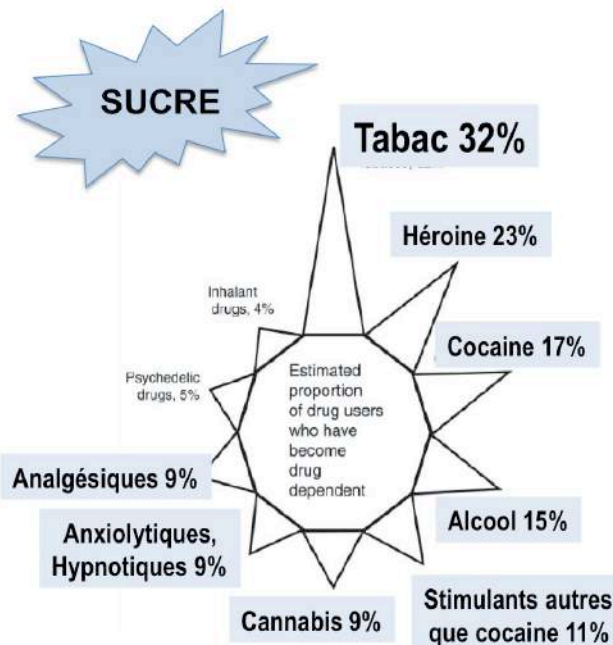
une signature comportementale



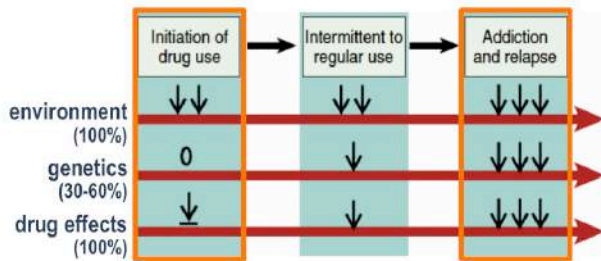
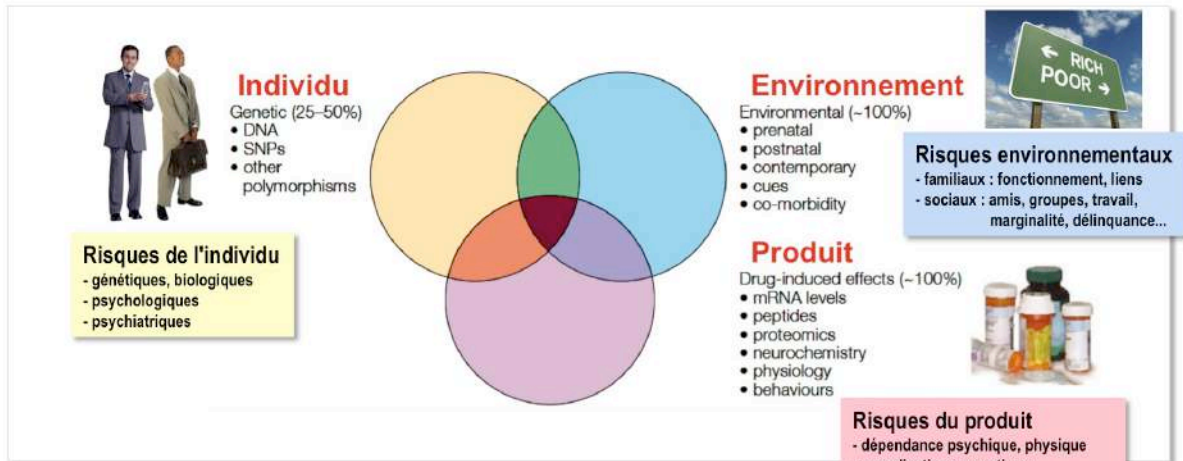
une stratégie d'adaptation délétère et interchangeable

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

Tabac : un des produits les plus addictogènes



La triple interaction



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

Kreek et al. Nat Neurosci 2005

Tabac : un usage quotidien... et pluriquotidien

	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

polyconsommations, polyaddictions

Addictions comportementales (sans produits ; 2-8%)

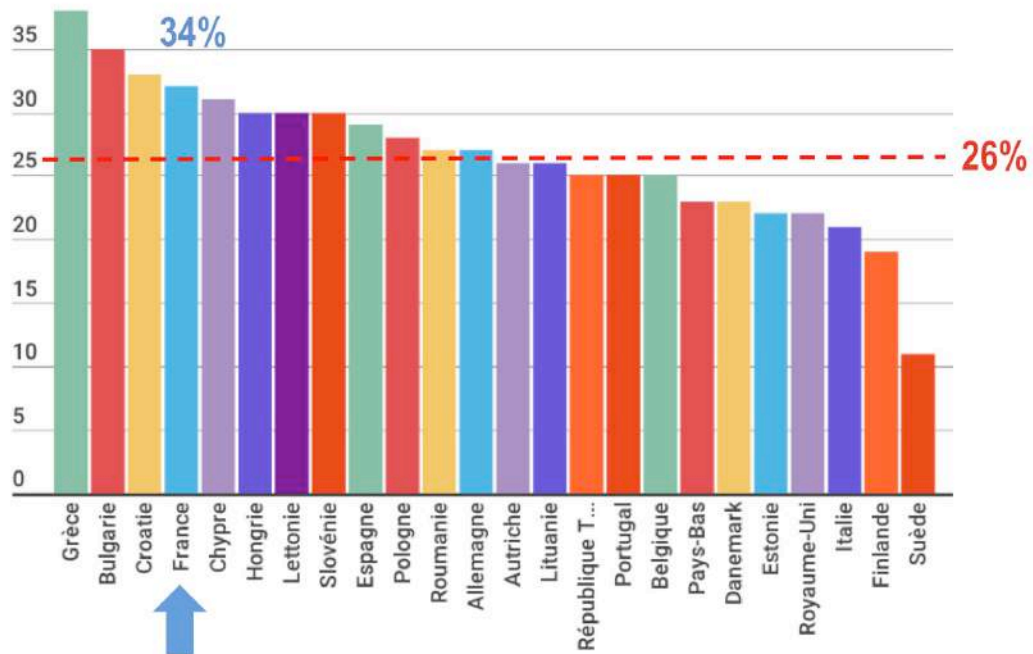
- jeu pathologique, addictions aux écrans, cyberaddiction
- achats compulsifs, compulsions alimentaires
- addiction au sport, au travail
- dépendance affective
- addiction au sexe, sexualité compulsive
- conduites à risque... self-harm / "TS" répétées
- kleptomanie, pyromanie, trichotillomanie...

SOCIÉTÉ ADDICTOGENE

- 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

Pourcentage de fumeurs en Europe

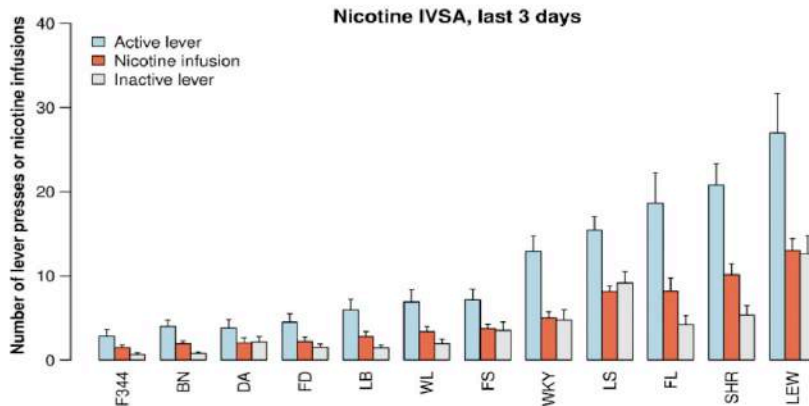
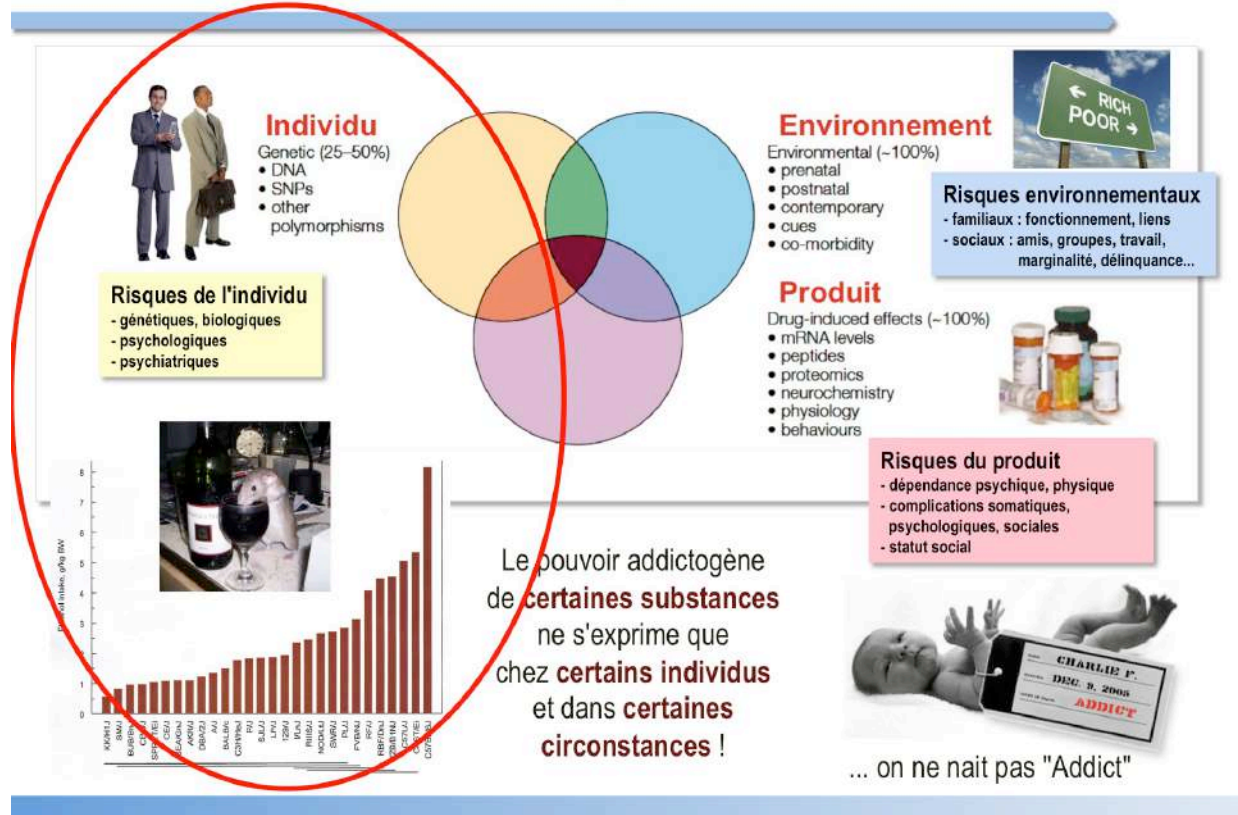


Du produit... au comportement

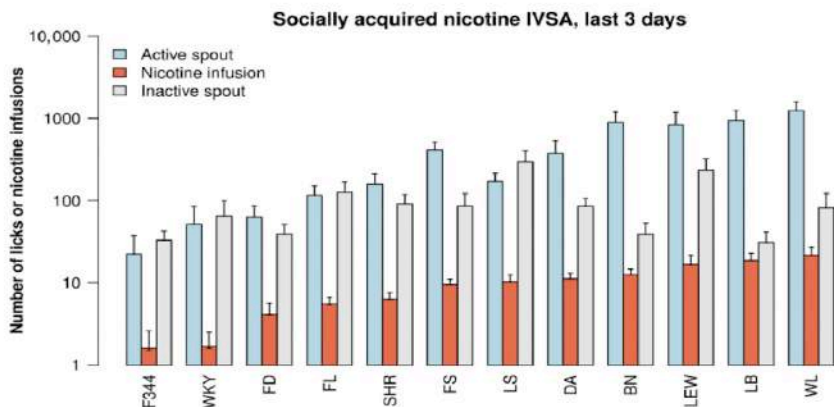


le comportement :
le trouble de l'usage

La triple interaction : le sujet



auto-administration de nicotine, rats ado
effet motivationnel de la nicotine, usage volontaire session 2h
Différences liées à l'espèce, la génétique
héritabilité 0,64



auto-administration de nicotine, rats ado
réponse conditionnée de la nicotine
Différences liées à l'espèce, la génétique
héritabilité 0,65

Déterminants génétiques de l'initiation

Animal studies

1. Evidence of genetic predisposition from selectively bred lines
 - a. Two bottle-free choice nicotine SA Nesil *et al.* (2013, 2015)
 - b. Operant nicotine SA Lê *et al.* (2006); Rezvani *et al.* (2010)
2. Evidence of genetic predisposition from inbred strains
 - a. Isogenic rat strains and operant nicotine SA Brower *et al.* (2002); Chen *et al.* (2012a); Han *et al.* (2017)
 - b. Recombinant inbred mice (i.e., BXD) Harenza *et al.* (2014)

Human studies

1. Twin studies of adolescent genetic predisposition Heath *et al.* (1993); Koopmans *et al.* (1999) (Kendler *et al.* (2008); Maes *et al.* (2017)
 2. Genome-wide association studies
 - a. Dutch study Identified: glutamate-R subunits, cell adhesion (CDH23), Na/H⁺ exchanger (SLC9A9), NTRK2, GRB14 Vink *et al.* (2009)
 - b. South Korean study identified: RGS17 Yoon *et al.* (2012)
 - c. Finnish twin study identified: TRPM4, BDNF He *et al.* (2016)
-

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

Nicotine : génétique / sevrage et dépendance

Animal studies

1. Role of nAChRs in nicotine withdrawal
 - a. $\alpha 2$ Salas *et al.* (2009)
 - b. $\alpha 5$ Jackson *et al.* (2008); Salas *et al.* (2009)
 - c. $\alpha 6$ Alkhlaif *et al.* (2017)
 - d. $\alpha 7$ Jackson *et al.* (2008)
 - e. $\beta 2$ Jackson *et al.* (2008); Stoker *et al.* (2015); Alkhlaif *et al.* (2017)
 - f. $\beta 4$ Salas *et al.* (2004)

Human studies

1. Estimate of heritability from unrelated smokers using SNP data Vrieze *et al.* (2013); Bidwell *et al.* (2016)
 2. GWAS of nicotine dependence (reviews) Greenbaum & Lerer (2009); Wang & Li (2009); Lassi *et al.* (2016); Wen *et al.* (2016)
-

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

Mutation du récepteur nicotinique et rechute après sevrage tabagique

- mutation fréquente / pop générale (35% des européens, 50% au moyen-orient)
- gène CHRNA5 => protéine SU Alpa5 (1 AA, asparagine remplace ac aspartique)
- sensibilité réduite à la nicotine, besoin de plus fortes doses et risque de rechute >
- zone cérébrale inhibitrice riche en SU alpha5 : nx interpedonculaire => moins inhibitrice

Déterminants génétiques : sevrage et rechute

Animal studies

1. Molecular mediators of relapse
 - a. NMDA and AMPA receptors
 - b. Metabotropic glutamate receptors
 - c. DRD4
 - d. CRF/CRF1-R, dynorphin/KOR, 2-AG/CB1R
2. Evidence of genetic predisposition from selectively bred lines

Human studies

1. Twin studies of genetic predisposition
2. Genome-wide association studies
 - a. African American and European-American identified protocadherin
 - b. Finnish cohorts (3); determinants of nicotine metabolite ratio include CYP2A6, CYP2B6, CYP2A7
3. Large population and clinical studies of specific polymorphisms
 - a. CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4
 - b. CHRN2
 - c. CYP2A6 affects Pharmacotherapy for cessation
 - d. CYP2A6 and neural reactivity to nicotine cues
 - e. CYP2A6 and functional brain connectivity
 - f. COMT

Gipson *et al.* (2013)
 (Bespalov *et al.* (2005); Dravolina *et al.* (2006); Justinova *et al.* (2015)
 Yan *et al.* (2011)
 Bruijnzeel *et al.* (2009); Nygard *et al.* (2016); Saravia *et al.* (2017)
 Lê *et al.* (2006)

Lessov *et al.* (2004); Broms *et al.* (2006)

Jensen *et al.* (2017)
 Loukola *et al.* (2015)

Chen *et al.* (2012b); Sarginson *et al.* (2015)
 Tyndale *et al.* (2015); Zhu *et al.* (2014)
 Conti *et al.* (2008); Perkins *et al.* (2009)
 Chen *et al.* (2014b); Li *et al.* (2017)
 Tang *et al.* (2012)
 Li *et al.* (2017)
 Munafò *et al.* (2008); Omidvar *et al.* (2009)

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

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

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

Altérations épigénétiques

Gene	Protein	System	Chromosomal location ^a
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
HTR1B	Serotonin receptor 1B	Serotonergic	6q13
HTR2A	Serotonin receptor 2A	Serotonergic	13q14-q21
SERT (SLC6A4)	Serotonin transporter	Serotonergic	17q11.1-q12
MAOA	Monoamine oxidase A	Catecholaminergic, serotonergic	Xp11.23
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

Kreek *et al.* Nat Neurosci 2005

Vulnérabilité individuelle

Tempérament

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

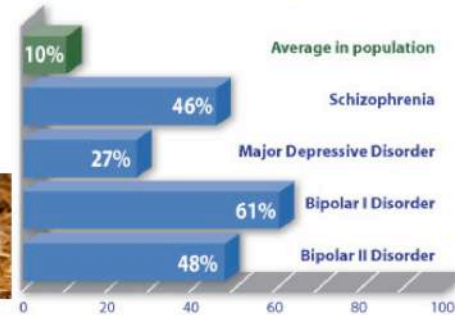
- recherche de sensations, de nouveauté
- faible évitement du danger
- états d'hyperactivité
- réactions émotionnelles excessives / retour lent post-stress
- difficulté à faire face aux événements, relations instables
- faible estime de soi, timidité



Troubles psychiatriques et addictions aux produits

Comorbidités psychiatriques

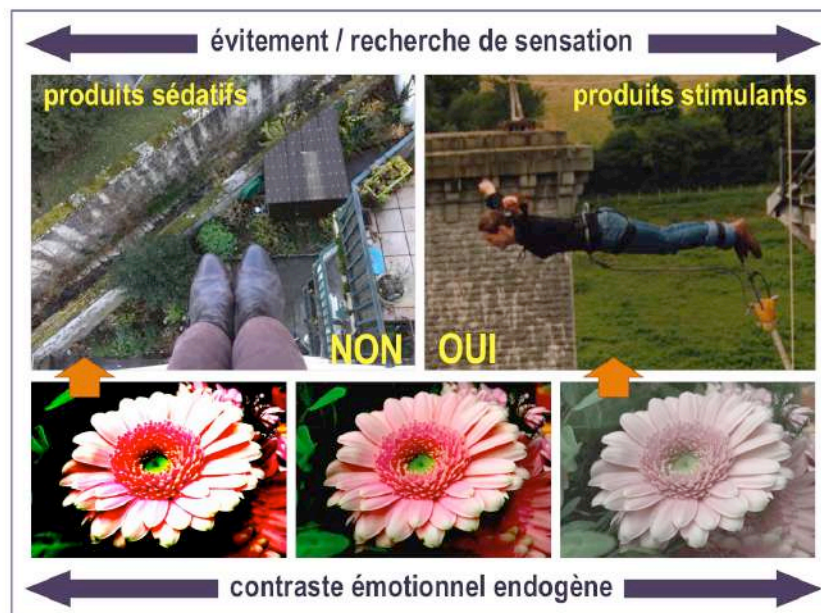
- troubles psychopathologiques
- Troubles de la personnalité antisociale, abandonnique...
- Troubles de l'humeur : dépressions...



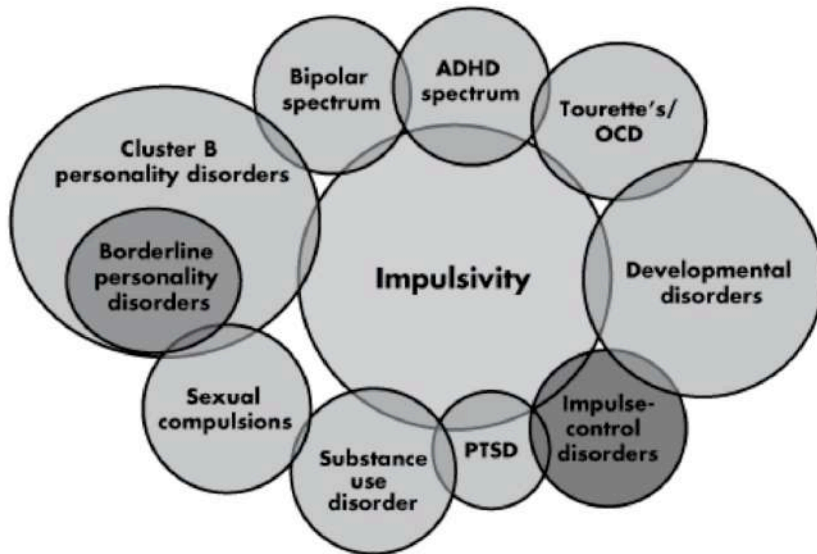
Attention au sommeil



Vulnérabilité individuelle



Impulsivité : un symptôme transdiagnostique

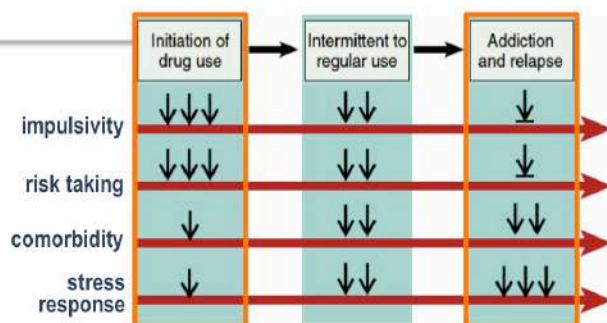
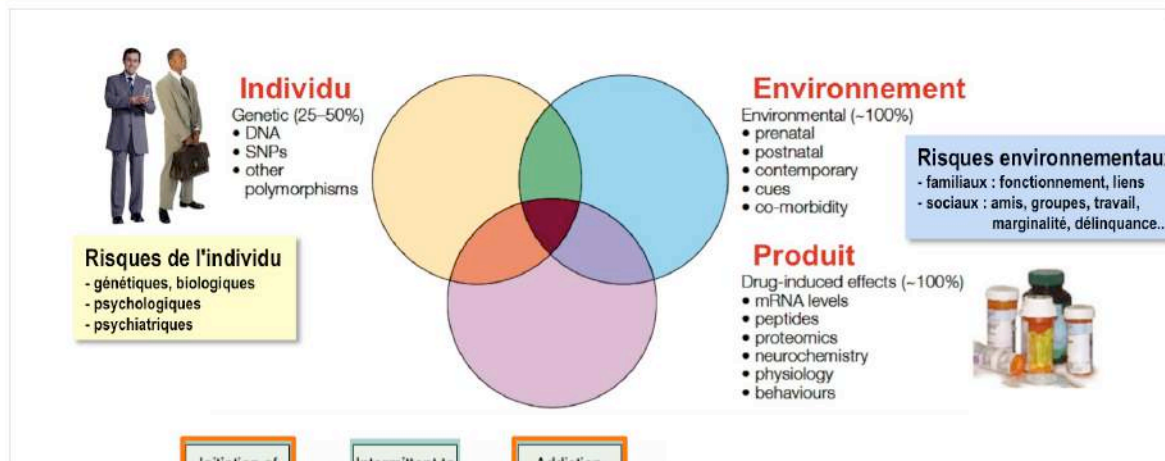


The relationship between cigarette smoking and impulsivity: A review of personality, behavioral, and neurobiological assessment
Bloom et al. 2014

Impulsive People More Likely To Smoke Cigarettes And Have Trouble Quitting

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

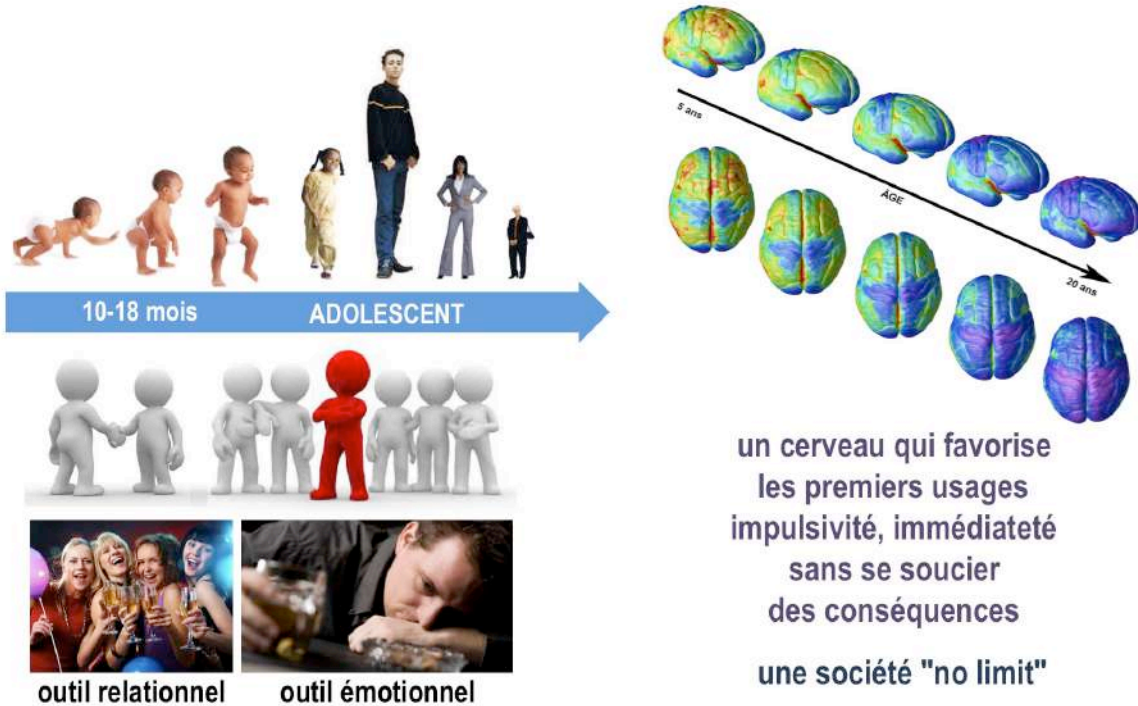
La triple interaction : le sujet



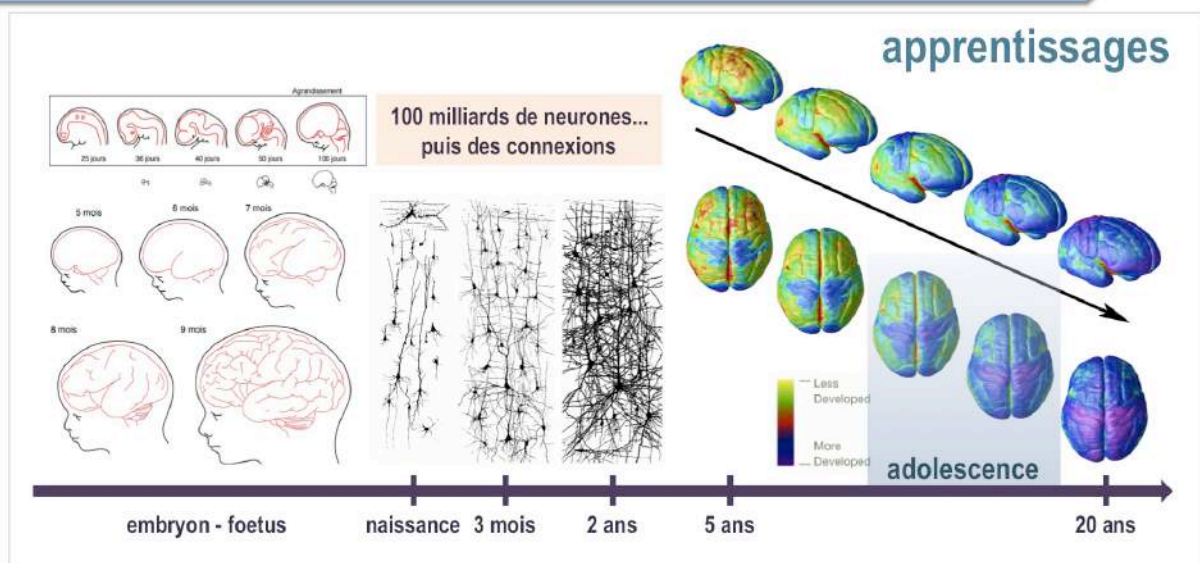
Vulnérabilités liées à l'individu

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

L'âge : un facteur de vulnérabilité



Le cerveau se forme jusqu'à 25 ans...



Consommations chez le jeune

- impacts sur la maturation
- conséquences tissulaires



- développement d'addiction **S**
- conséquences cognitives
- conséquences psychologiques

L'adolescent : un sujet à haut risque

Rewarding effects of nicotine in adolescent and adult male and female rats as measured using intracranial self-stimulation

Xue et al. Nicotine Tob Res. 2018

- seuil de récompense, latence des réponses
- rats wistar
- propriétés renforçantes de la nicotine > chez la femelle ado

Cigarette smoke exposure during adolescence enhances sensitivity to the rewarding effects of nicotine in adulthood, even after a long period of abstinence

de la Pena et al. Neuropharmacology. 2015

- adolescence : période de vulnérabilité > / propriétés motivationnelles de la nicotine
- rats wistar ado et adultes exposés 14 jours (nicotine et fumée) puis 1 mois d'abstinence
- effet récompensant (préférence de place et auto-administration) chez animaux pré-exposés

Exposition prénatale : tabac, cannabis



Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring.

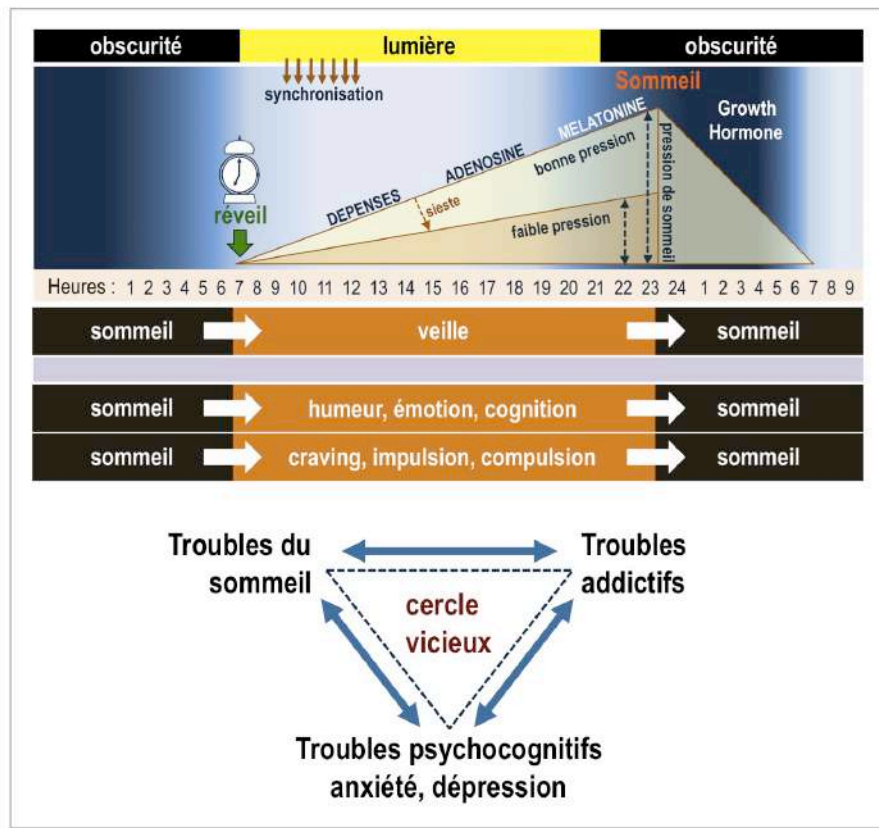
Dong et al. Repro Tox 2017

associated with childhood ADHD after adjusting for parental psychiatric history and social socioeconomic status.

Conséquences comportementales et addictives

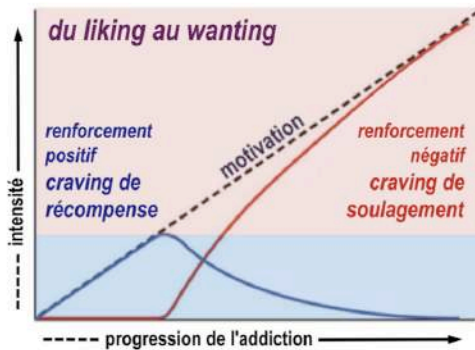
- epigenetic alterations. Yohn et al. Proh Biophys Mol Biol 2015

Sommeil et addictions

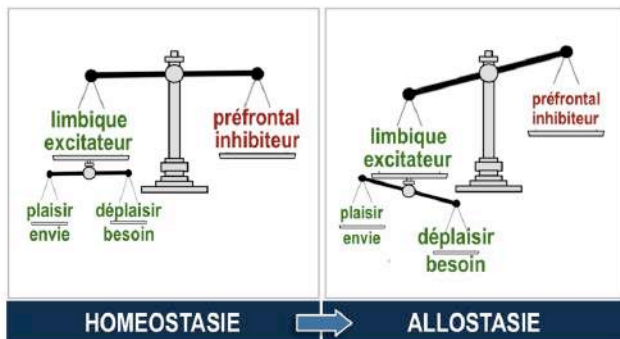


Dematteis et Pennel. Traité d'Addictologie 2016

Trouble du sommeil : un facteur addictogène



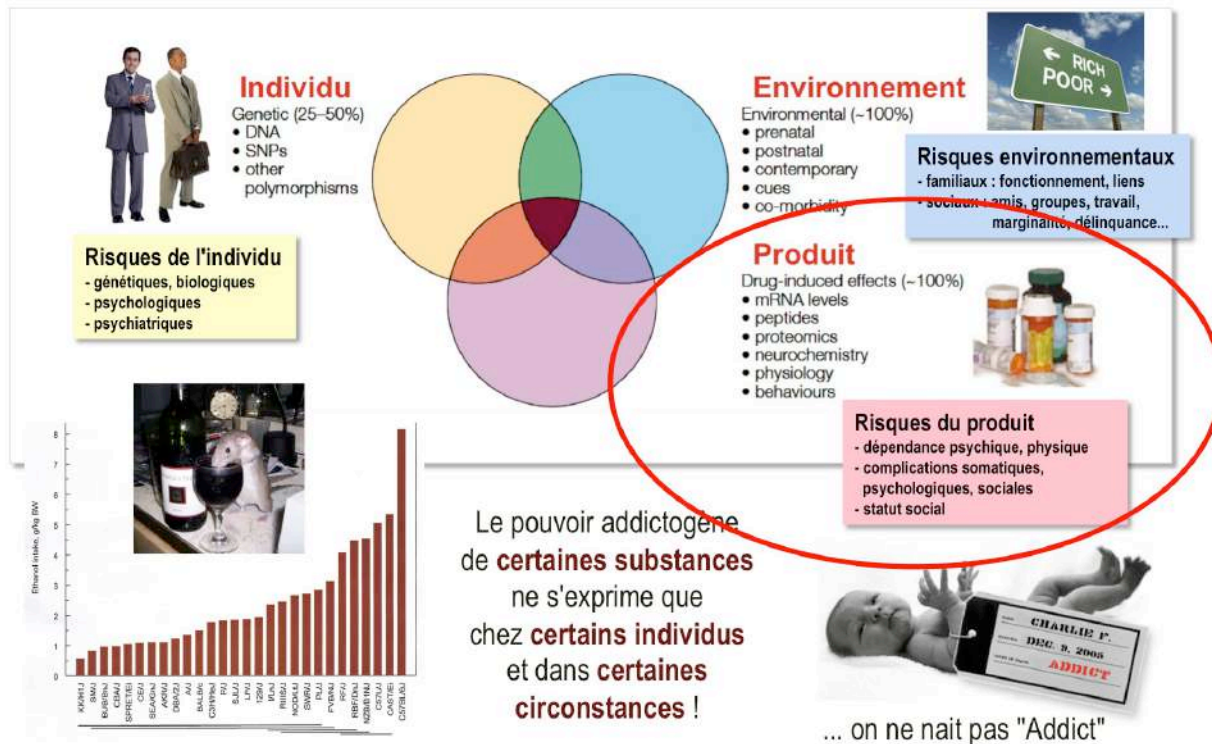
- ADDICTIONS**
- effet renforçant
 - cocaïne (rongeur)
 - héroïne (rongeur)
 - réactivité système de la récompense
 - baisse des récepteurs D2
- PRIVATION DE SOMMEIL**



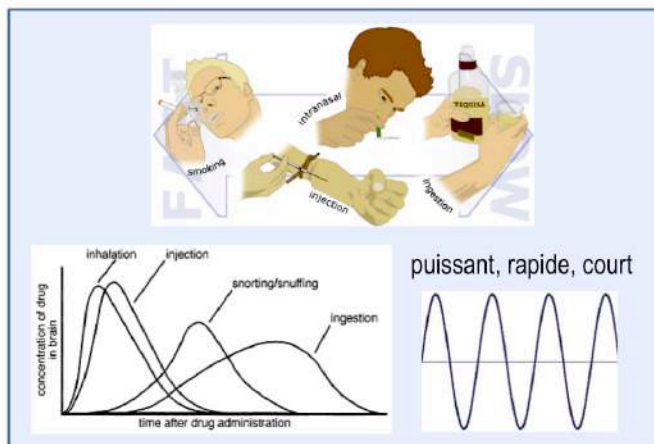
- ADDICTIONS**
- ➔ activité préfrontale
 - impulsivité
 - état dysphorique
 - instabilité émotionnelle
- PRIVATION DE SOMMEIL**
- ✓
 - ✓
 - ✓

Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. McEwen. Metabolism 2006

La triple interaction : le produit



Addictogénicité



effets **psychiques** : plusieurs "bénéfiques"

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

dépendance **physique**, pharmacologique
tolérance, syndrome de sevrage

triple interaction

accessibilité au produit
acceptabilité sociale

VULNERABILITES / SUJET

AGE (ex psychotropes, risque de dépendance)

< 13 ans : 42%

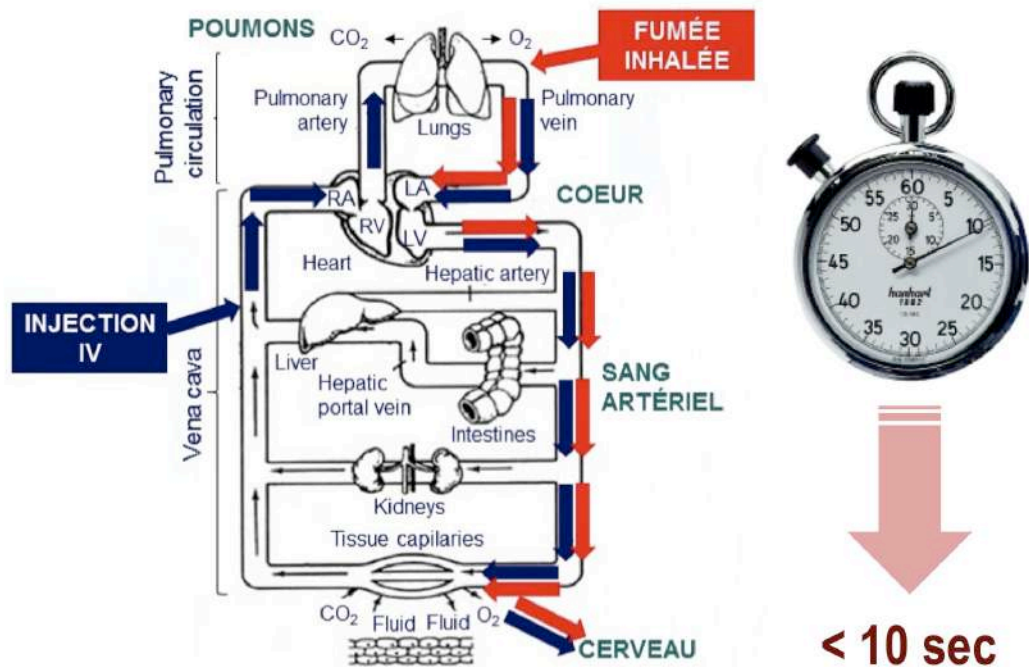
> 21 ans = 17%

PRIMING

ATCD personnel / familial
psychiatriques, co-addiction

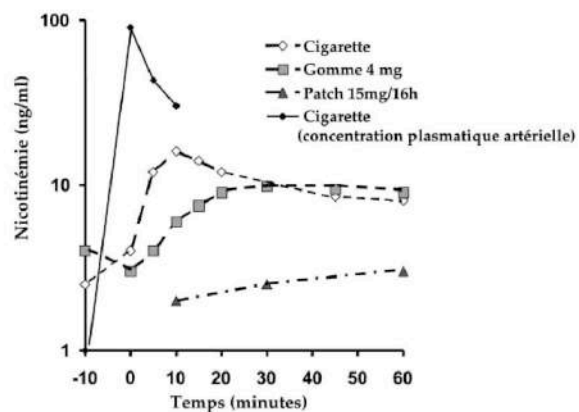
VULNERABILITES / ENVIRONNEMENT
programme "Housing First"

Pharmacocinétique

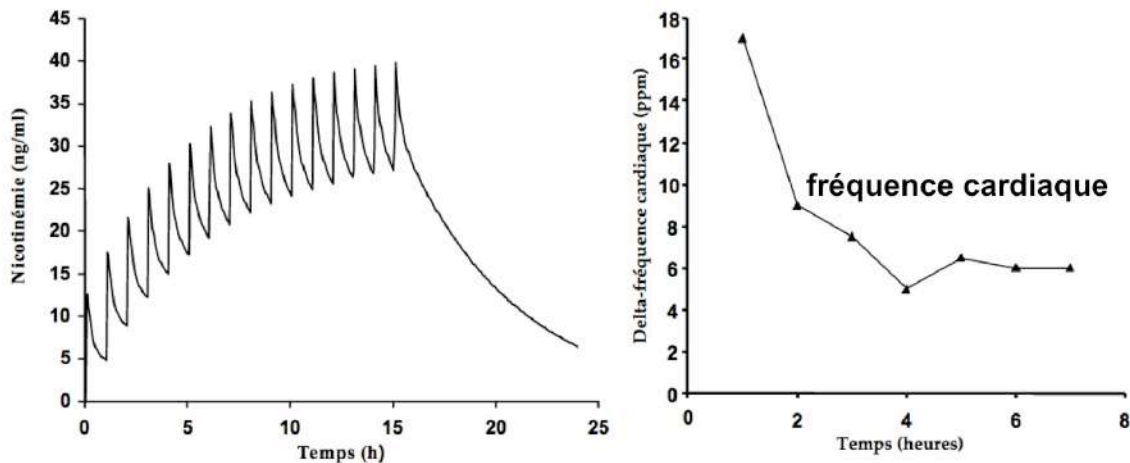


Nicotine : pharmacodynamique et cinétique

- nicotine : principal alcaloïde du tabac, 90-95%
- alcaloïdes mineurs # 8-12 %
- pharmacocinétique de la nicotine => comportement du fumeur et dépendance
- **produit fumé : nicotine en 9-19 secondes au cerveau**, distribuée dans tout le corps
- produits non fumés (chique, prise, gomme à la nicotine) : pic à 30 minutes
- métabolisme hépatique présystémique CYP450 => biodisponibilité de 30-40%
- élimination < poumons et reins = 5-10%
- **demi-vie 2h (1-4h)**
- différence individuelle, hommes/femmes
- métabolite : cotinine (demi-vie 16h)
N oxyde de nicotine
- **accumulation diurne ne compense pas le développement de la tolérance**

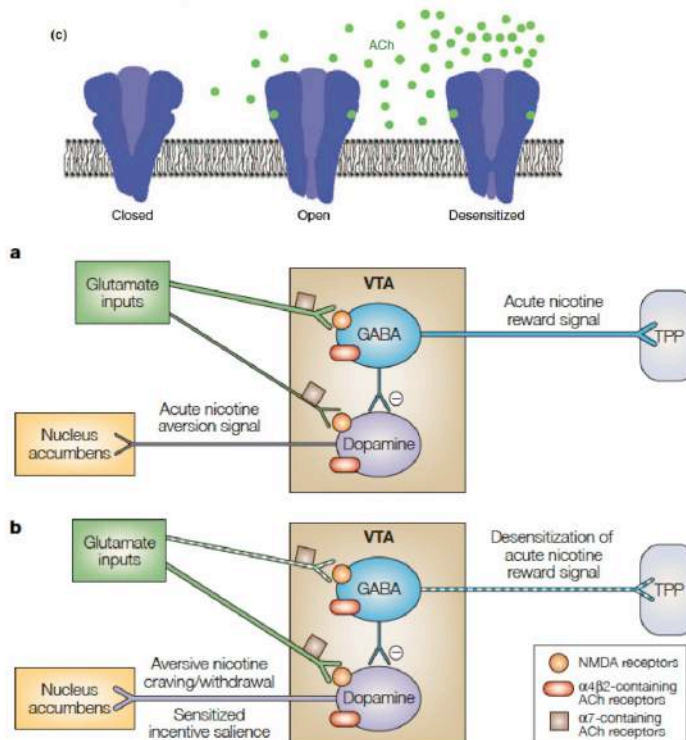


Nicotine : tolérance aiguë



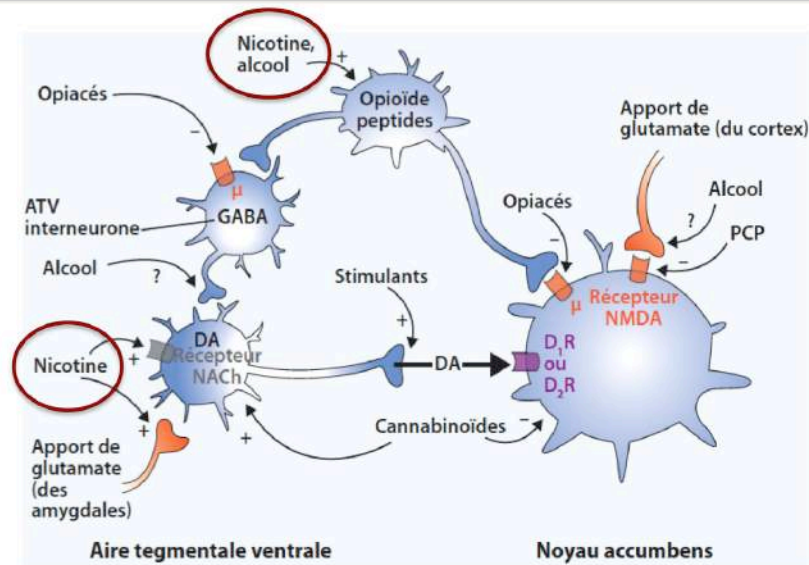
- **tolérance pharmacodynamique : réduction de l'effet +++**
- tolérance aiguë incomplète au cours de la journée
- **désensibilisation** : modification allostérique des récepteurs nicotiques (moindre réponse)
- élimination quasi complète de la nicotine en 1 nuit => resensibilisation partielle des récepteurs
- nombre de récepteurs augmente de 50% en chronique (compensation de la désensibilisation)
- **courte demi-vie => 200 bouffées dans 1 journée => 200 renforcements**
- tolérance aiguë => baisse des EI dans la journée puis **resensibilisation nocturne** = 1 cycle idéal

Mécanisme de désensibilisation



Dani & Balfour, TINS 2011

Nicotine et circuit de la récompense

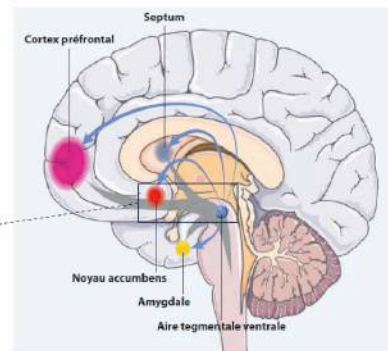
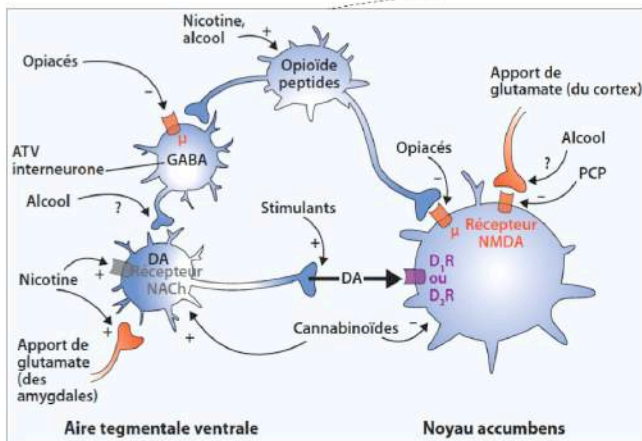


Nicotine ou autre ?

- le tabac contenant de la nicotine est addictif
- nicotine : renforcement positif, auto-administration IV
- effet renforçant bloqué par mécamylamine en prétraitement

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

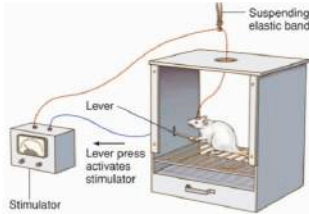
Circuit de la récompense circuit dopaminergique mésolimbique et mésocortical



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

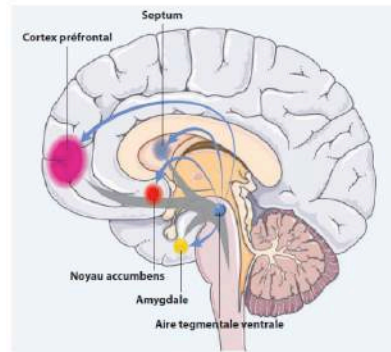
Koob. Curr Top Behav Neurosci 2013

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

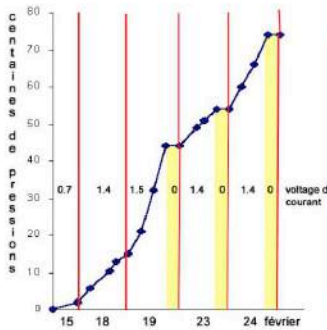


James Olds

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



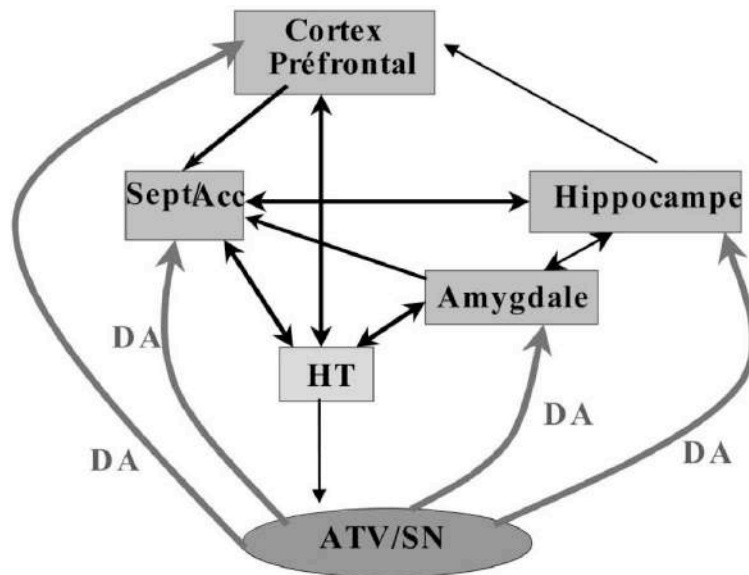
Circuit mésocorticolimbique



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

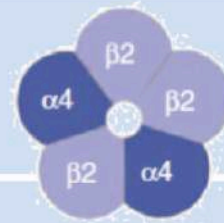
Les produits addictifs
- détournent à leur profit les circuits de la **motivation**
- modifient les circuits des **émotions** et des **habitudes**

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



Récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$

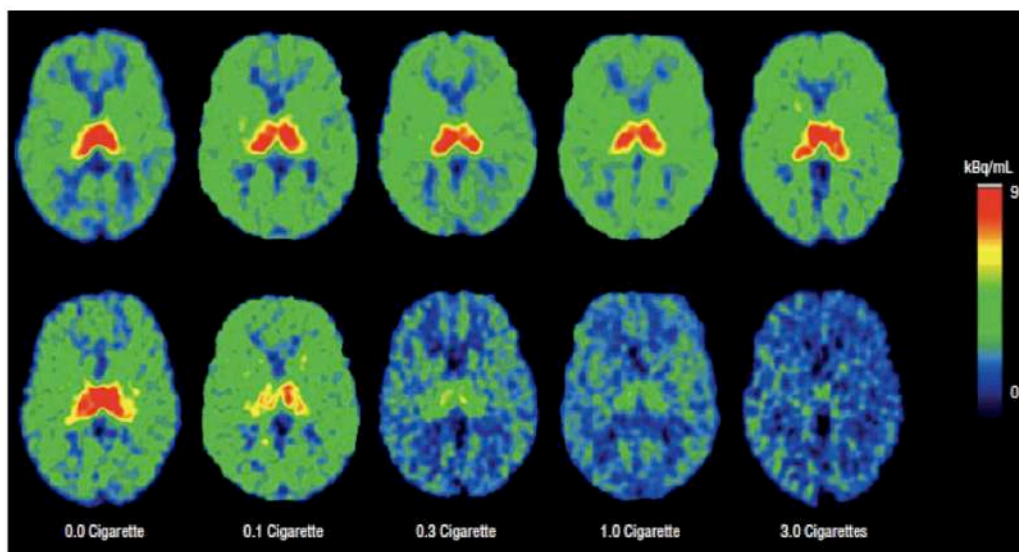
- voie inhalée \rightarrow sang \rightarrow cerveau : action rapide
- récepteur nicotinique (canaux sodiques-calciques)
- 5 SU (9 SU alpha, 2-10 ; 3 SU béta 2-4)
- types les plus fréquents : $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 7$



- souris KO pour $\beta 2$ \Rightarrow pas d'auto-administration
- réinsertion $\beta 2$ que dans la VTA restaure la réponse comportementale
- $\alpha 4$: rôle dans la sensibilité à la nicotine
 - \rightarrow récompense, accoutumance, sensibilisation

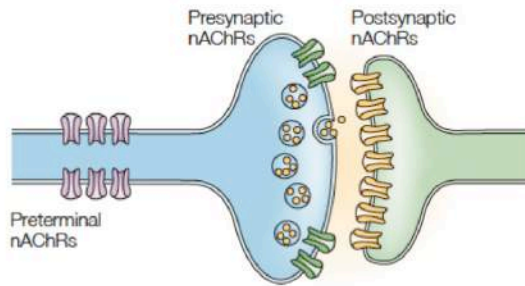
- récepteurs présynaptiques \Rightarrow libération de NT :
 - dopamine circuit mésolimbique, striatum, Cx frontal
- mais aussi :
 - noradrénaline, sérotonine (désensibilisation des récepteurs 5HT1A)
 - acétylcholine, glutamate
 - GABA, endorphines

Cigarette Smoking Saturates Brain $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors



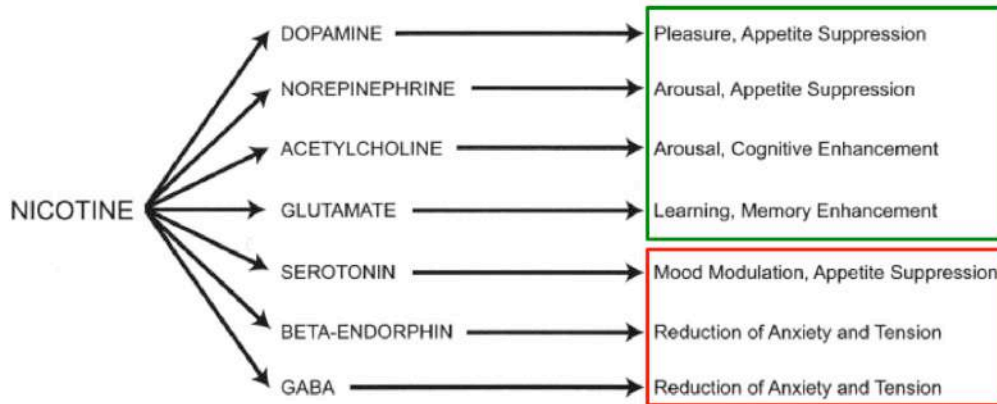
Radiotracer : 2-[^{18}F]fluoro-3-(2(S)azetidylmethoxy) pyridine (2-F-A-85380)

Récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$ et...



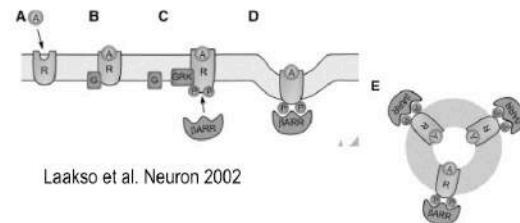
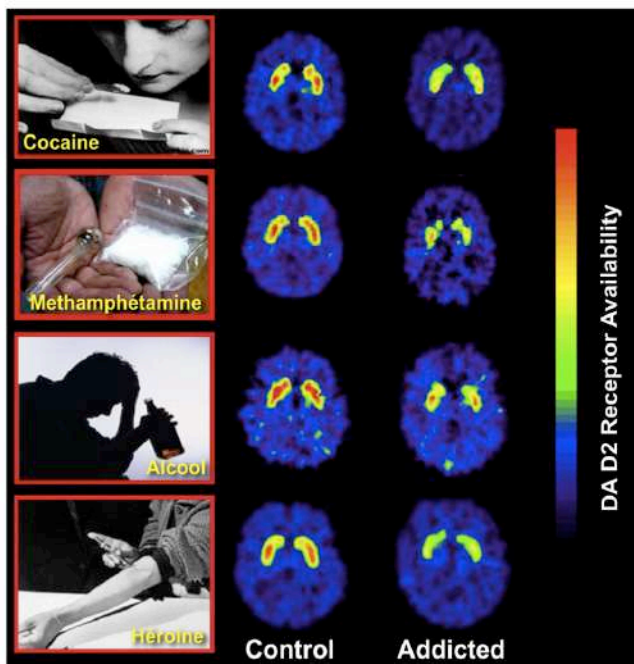
Harmane, Norharmane

	<i>MAO-A</i>	<i>MAO-B</i>
Substrates	5-HT NE	Phenylethylamine
	<i>DA</i> Tyramine	
Tissue distribution	Brain, gut, liver, placenta, skin	Brain, platelets, lymphocytes



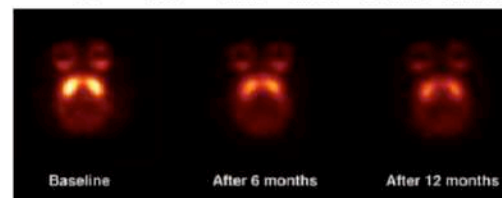
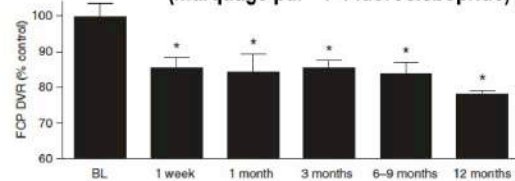
Benowitz, Am J Med 2008

Le système s'habitue...



Laakso et al. Neuron 2002

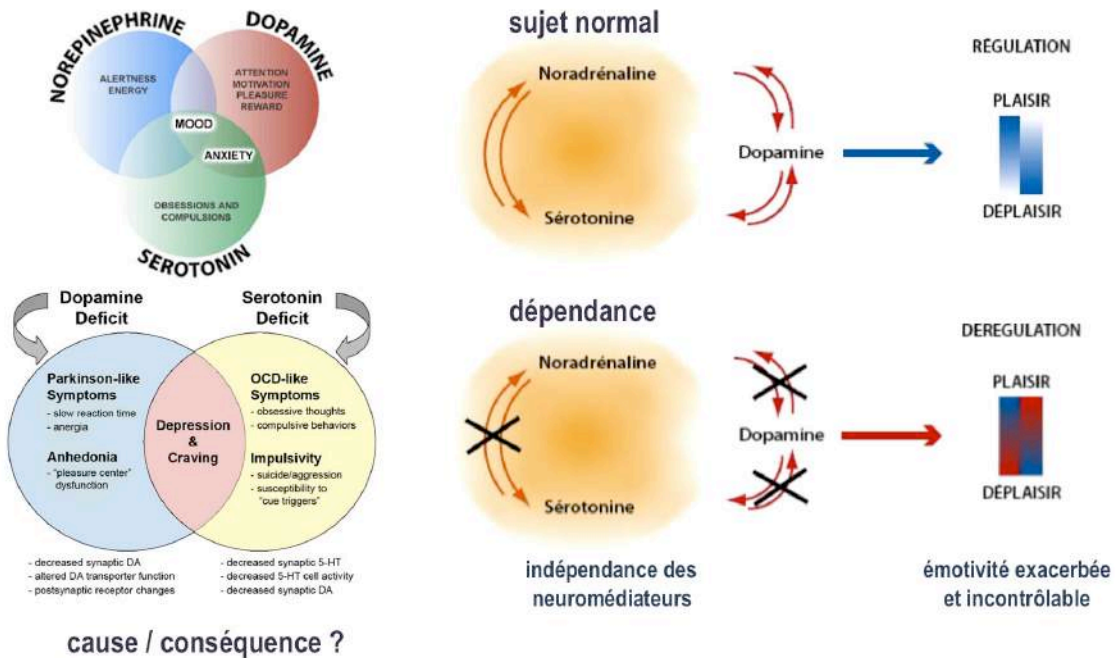
Récepteurs D2 / auto-administration de cocaïne (marquage par ¹⁸F-Fluoroclebovide)



Nader et al. Nature Neurosci 2006

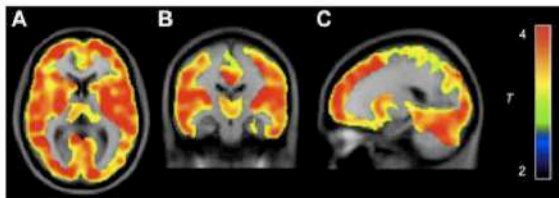
Les Addictions : après le plaisir, le déplaisir

L'hypothèse du découplage



Salomon et al. PNAS 2006

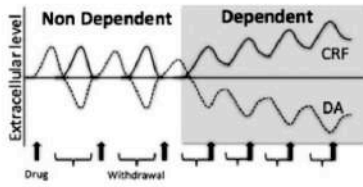
Tabagisme et transmission cannabinergergique CB1



CB1 receptors in brains of 18 healthy men who smoke tobacco (frequent chronic cigarette smokers)
 28 healthy men who do not smoke tobacco, using positron emission tomography and [¹⁸F]FMPEP-d

- baisse diffuse de 20% des récepteurs CB1 chez fumeur
- non corrélée aux années de consommation, nbre de cig/jour, dépendance nicotine
- baisse de CB1 : phénomène commun aux autres addictions...

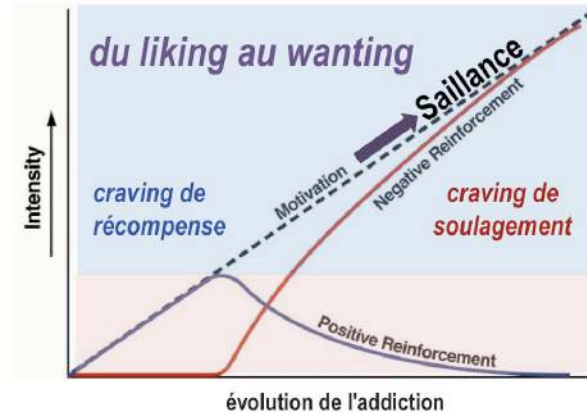
Du plaisir au déplaisir : renforcement négatif



George et al. *Physiol Behav* 2012

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	↑	↑	↑

➔ labilité thymique émotionnelle



CRF : corticotropin releasing factor

Symptômes de sevrage

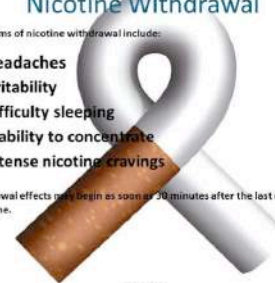
Symptom	Cause	Duration
Chest tightness	Tightness is likely from the tension created by the body's need for nicotine or by sore muscles from coughing.	A few days
Constipation, stomach pain, gas	Intestinal movement decreases.	1-2 weeks
Cough, dry throat, nasal drip	The body is getting rid of mucus that has blocked airways and restricted breathing.	A few days
Cravings par vagues de 2 min, disparaît en 2-8 semaines	Nicotine is a strongly addictive drug, and withdrawal causes cravings.	Frequent for 2-3 days; can reoccur for months or years
Depressed mood	Feeling sad for a period of time after quitting smoking is normal; many people feel a strong urge to smoke when they feel depressed.	1-2 weeks
Difficulty concentrating	The body needs time to adjust to not having constant stimulation from nicotine.	A few weeks
Dizziness	The body is getting extra oxygen.	1-2 days
Fatigue	Nicotine is a stimulant.	2-4 weeks
Hunger	Cravings for a cigarette can be confused with hunger pangs; sensation may result from cravings or the desire for something in the mouth.	Up to several weeks
Insomnia	Nicotine affects brain wave function and influences sleep patterns; coughing and dreams about smoking are common.	One week
Irritability	The body's craving for nicotine can produce irritability.	2-4 weeks

Nicotine Withdrawal

Symptoms of nicotine withdrawal include:

- headaches
- irritability
- difficulty sleeping
- inability to concentrate
- intense nicotine cravings

Withdrawal effects may begin as soon as 30 minutes after the last dose of nicotine.



Autotitration et effet bolus
séquence inhalation-bolus la plus génératrice de dépendance nicotinique

1) autotitration

façon de fumer, d'inhaler (rythme, nombre, volume des bouffées, longueur du mégot)
=> obtenir nicotémie à concentration optimale
=> besoin de fumer selon nicotémie

2) effet bolus

fumer => pic rapide de nicotine = effet flash
=> modulation de l'intensité des pics

Syndromes de sevrage

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 larmolement, 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**

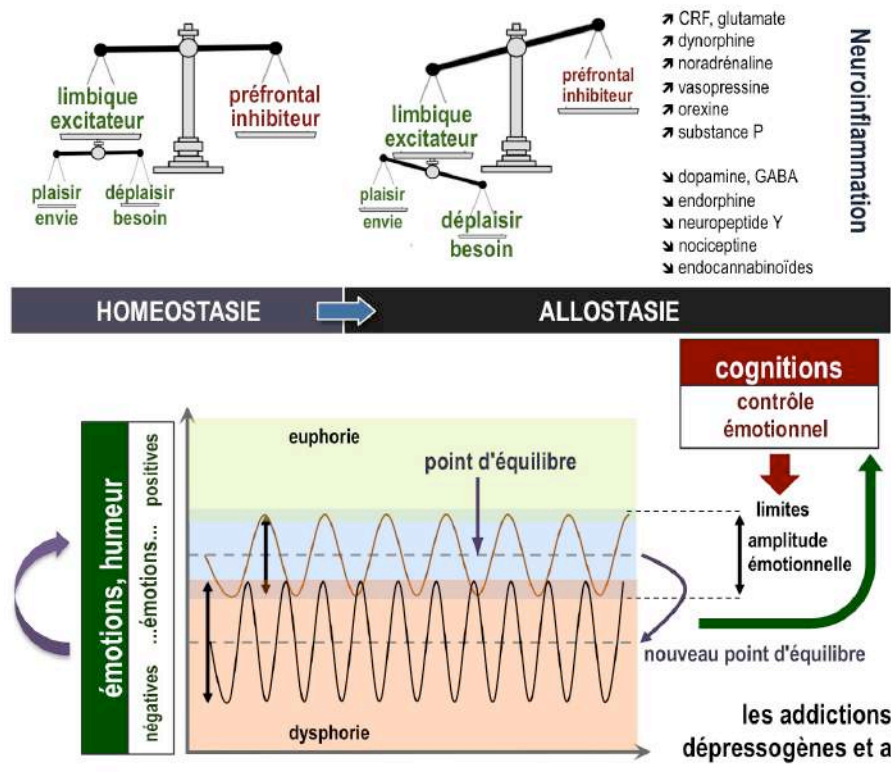
irritabilité, **anxiété**, trouble de concentration **faim, dépression, insomnie, fragmentation**

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

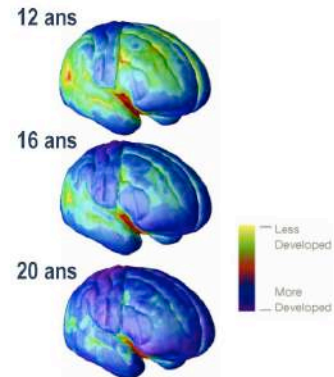
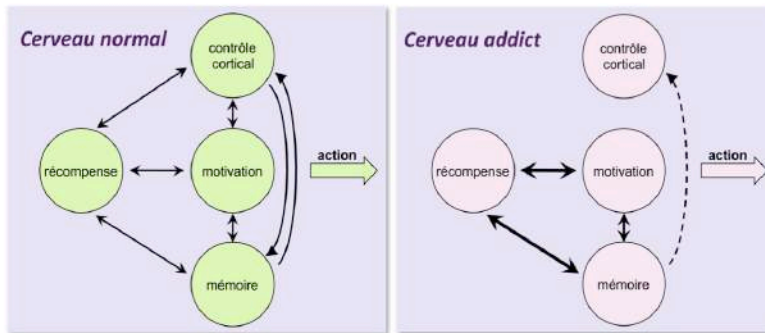
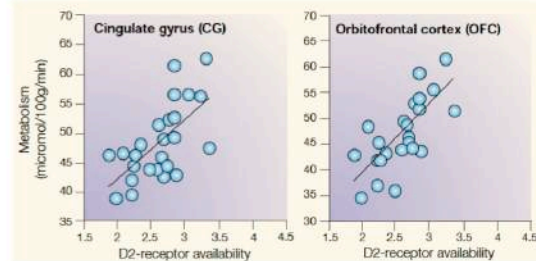
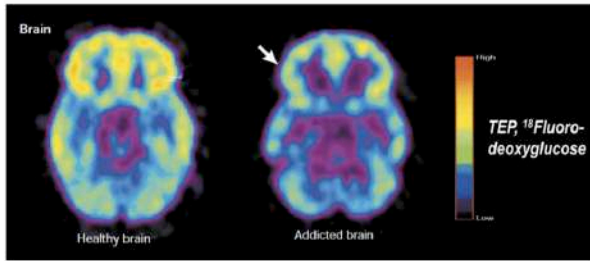
anxiété, dépression, irritabilité perte d'appétit, **insomnie** nausées, **céphalées, douleurs** abdominales sueurs, tremblements

Dematteis. Illustration personnelle

Une question de balances

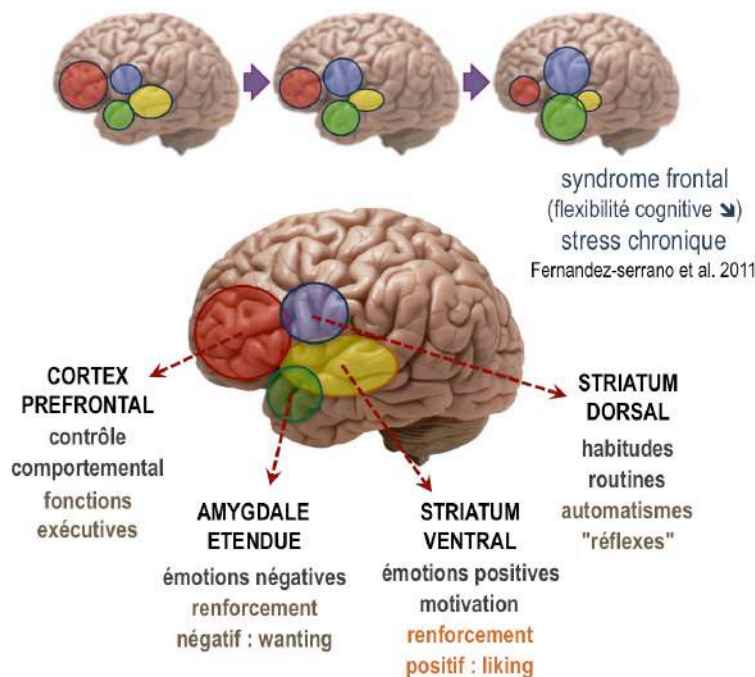


Cortex préfrontal : contrôle comportemental



Volkow et al. Nat Rev Neurosci 2004

Voies et répertoire comportemental communs



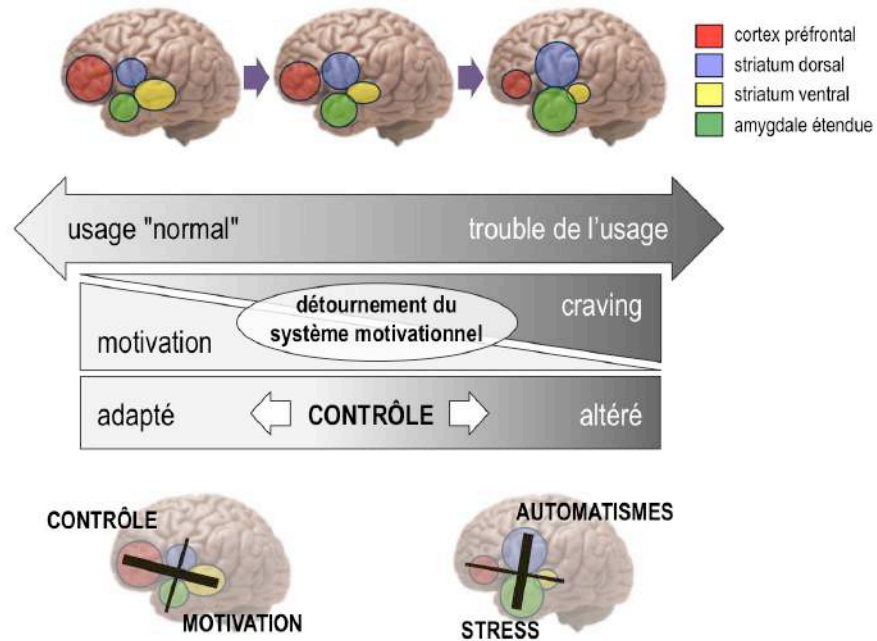
Addiction ready !

Control
Craving
Compulsion
Conséquences **4C**

- effets pharmacologiques spécifiques
- modes de consommation

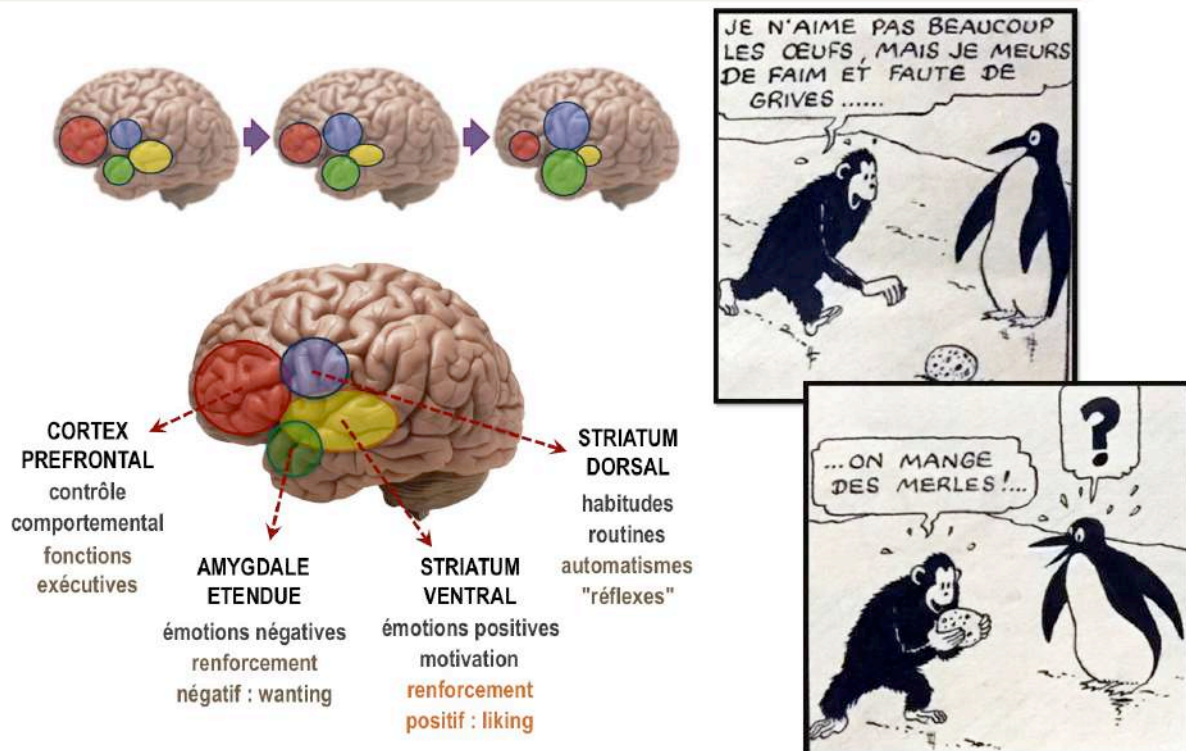
répétition du comportement
capacité d'adaptation

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

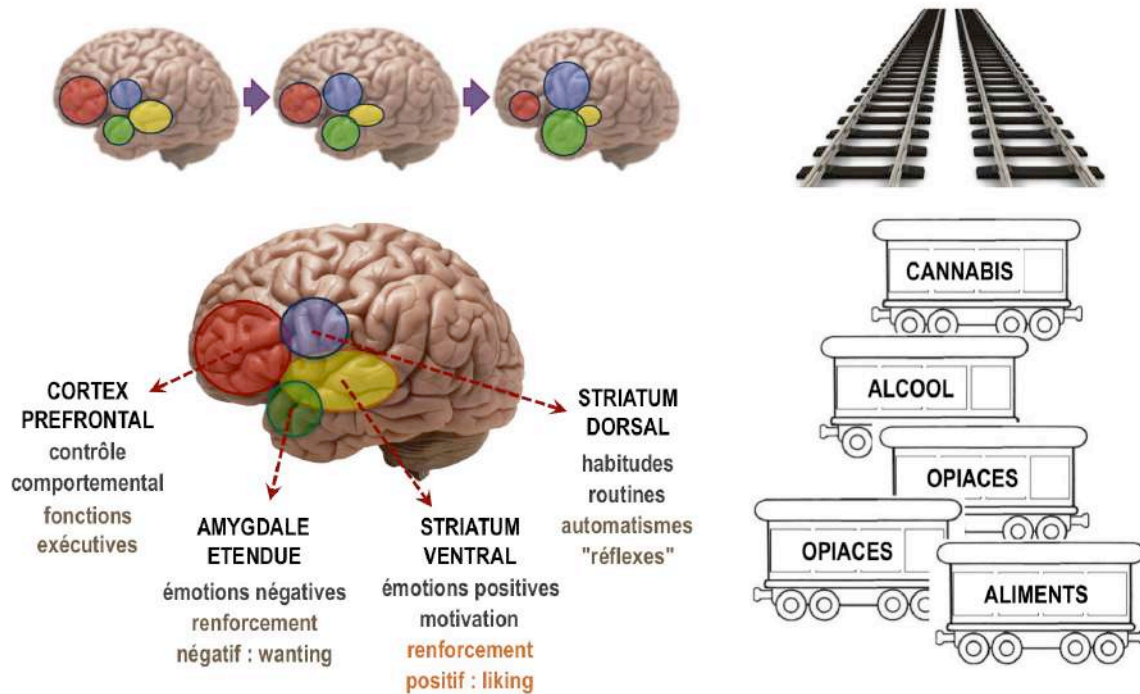


Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

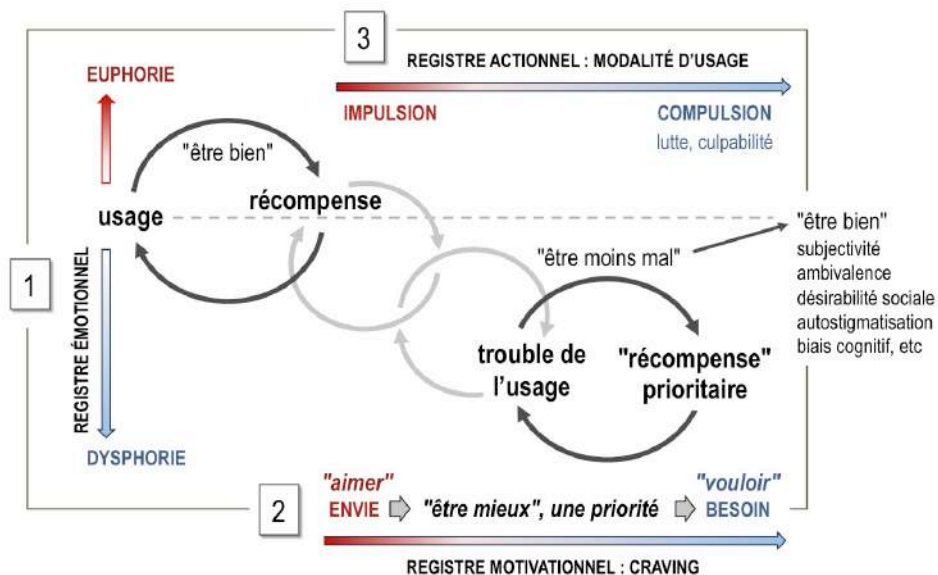
Voies et répertoire comportemental communs



Voies et répertoire comportemental communs



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



Conditionnements

Un conditionnement fort et précoce !

- prévalence # 30% chez jeunes de 17 ans
- initiation vers 13,5 ans et demi
- usage quotidien vers 15 ans
- 8% des élèves de 4ème, 16% de 3ème fument quotidiennement
- association d'effets pharmacologiques - comportement
- conditionnement : tous les cptts de prise de produits
- association d'états émotionnels, thymiques, situations avec la récompense
- anticipation de l'effet => besoin de fumer
 - cigarettes / post repas, café-tabac, alcool-tabac, tabac entre amis
 - environnement devient important pour créer le besoin de fumer
 - manipulation du matériel à tabac, odeur, goût, sensation dans la gorge
 - voies respiratoires associés a plaisir de fumer
- et l'inverse : sevrage induit une humeur triste
- => toute source de stress ou frustration génère le besoin de fumer

Conditionnements

Besoin de fumer

- craving de soulagement + de récompense

Renforcements conditionnés associés au fait de fumer (goût, odeur...)

- plaisir + stimulation
- concentration, temps de réaction, performances / tâches

Craving et symptômes de sevrage quand récepteurs inoccupés

- irritabilité, anxiété, agitation, insomnie, pb de concentration, faim, craving, dérégulation hédonique : tristesse, moins de plaisir pour les autres activités

Conditionnement = Rôle majeur de maintien des consommations

=> **compense le moindre renforcement positif lié à la désensibilisation**

Conditionnement = Rôle majeur de rechute

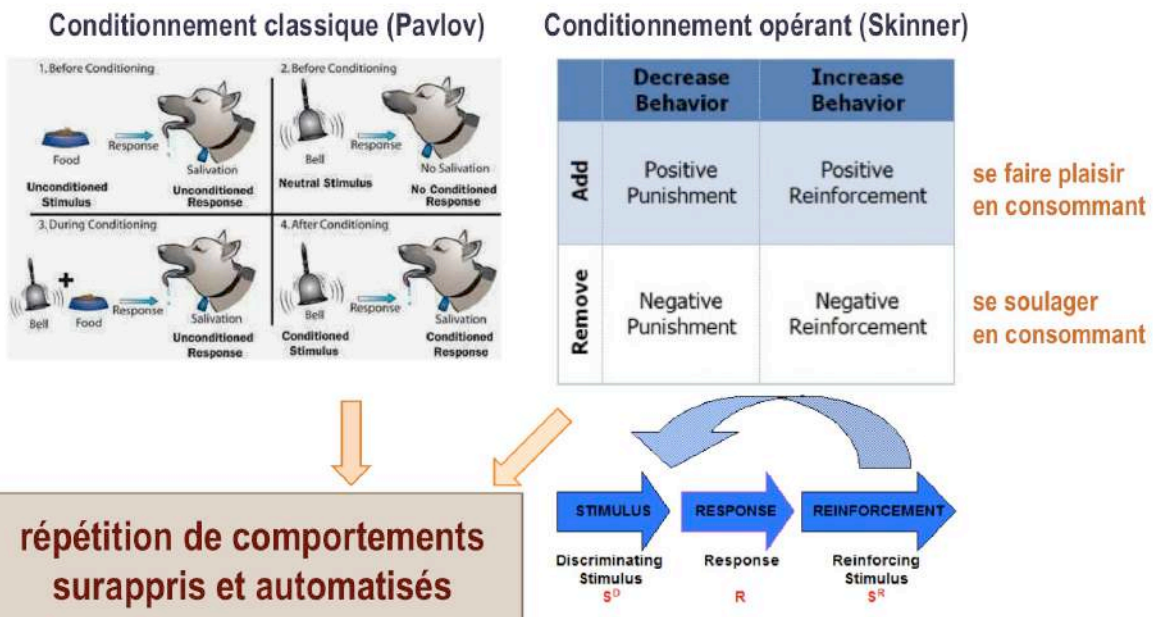
Sleep Deprivation Increases Cigarette Smoking

Ajna Hamidovic, PharmD, MSCI and Harriet de Wit, PhD
The University of Chicago, Department of Psychiatry

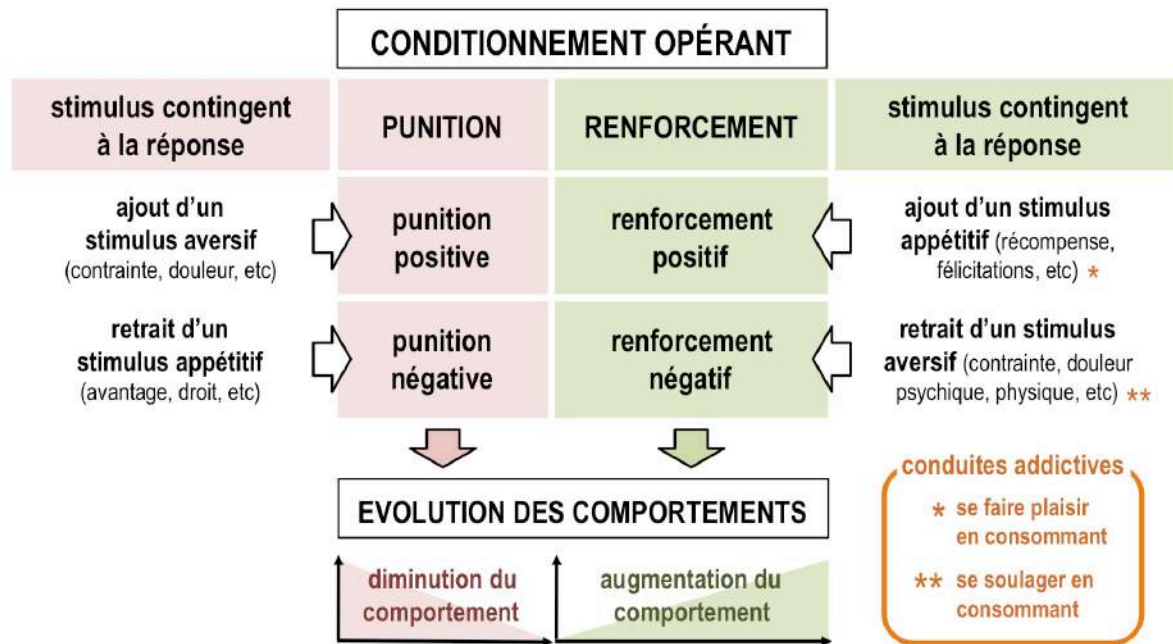
Conditionnements



Apprentissage par conditionnement



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



Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

Dépendance tabagique



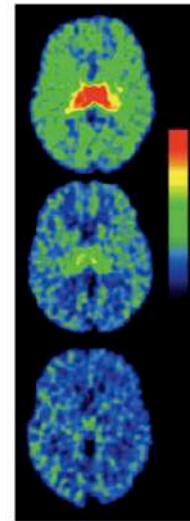
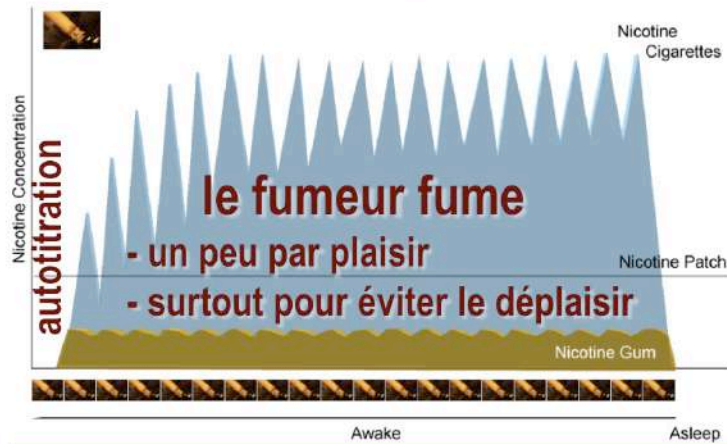
croyances, comorbidités...

gestion des émotions, humeur,
stimulation, concentration, coupe-faim...



Pharmacocinétique

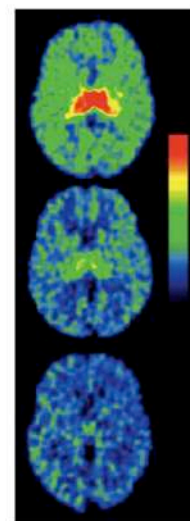
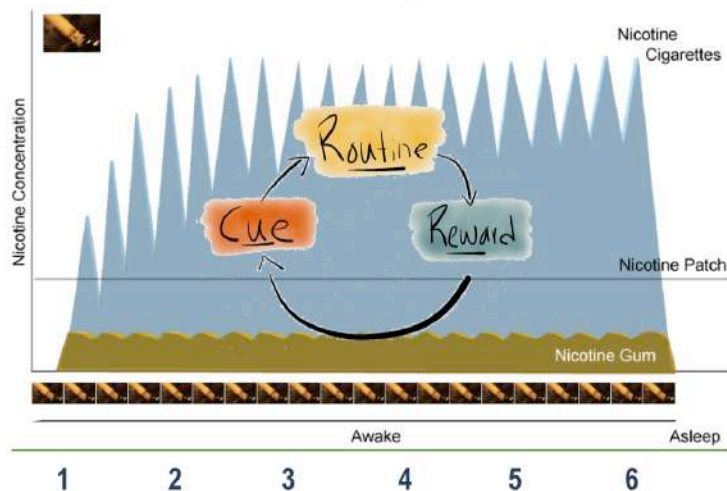
Nicotinémie durant la journée



$\frac{1}{2}$ vie : 120 min

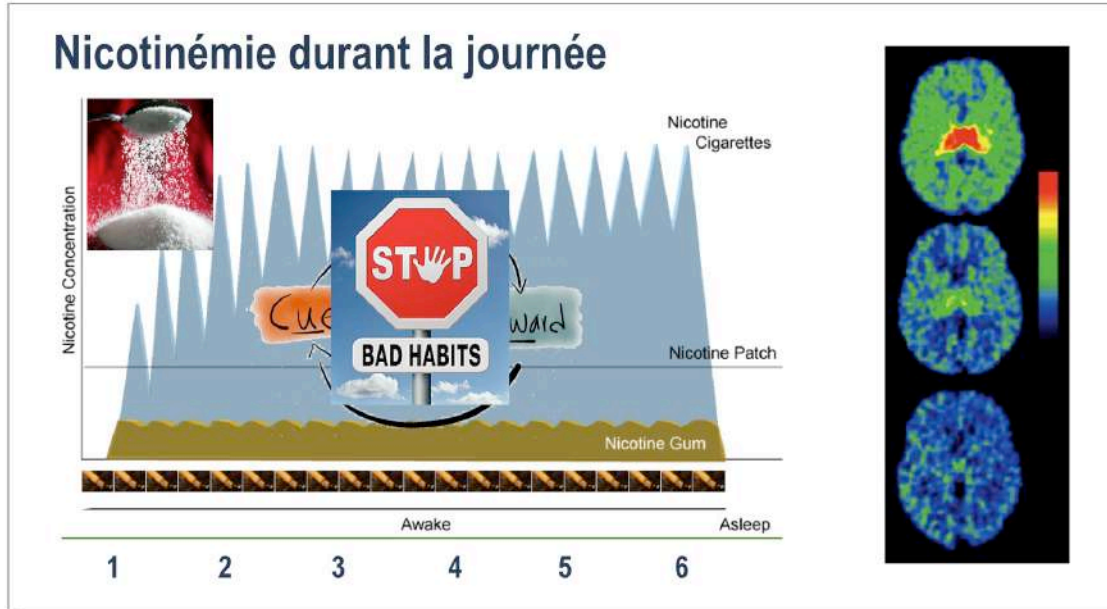
Pharmacocinétique et conditionnements

Nicotinémie durant la journée



- routines comportementales
- automatisation : censer être un "avantage"

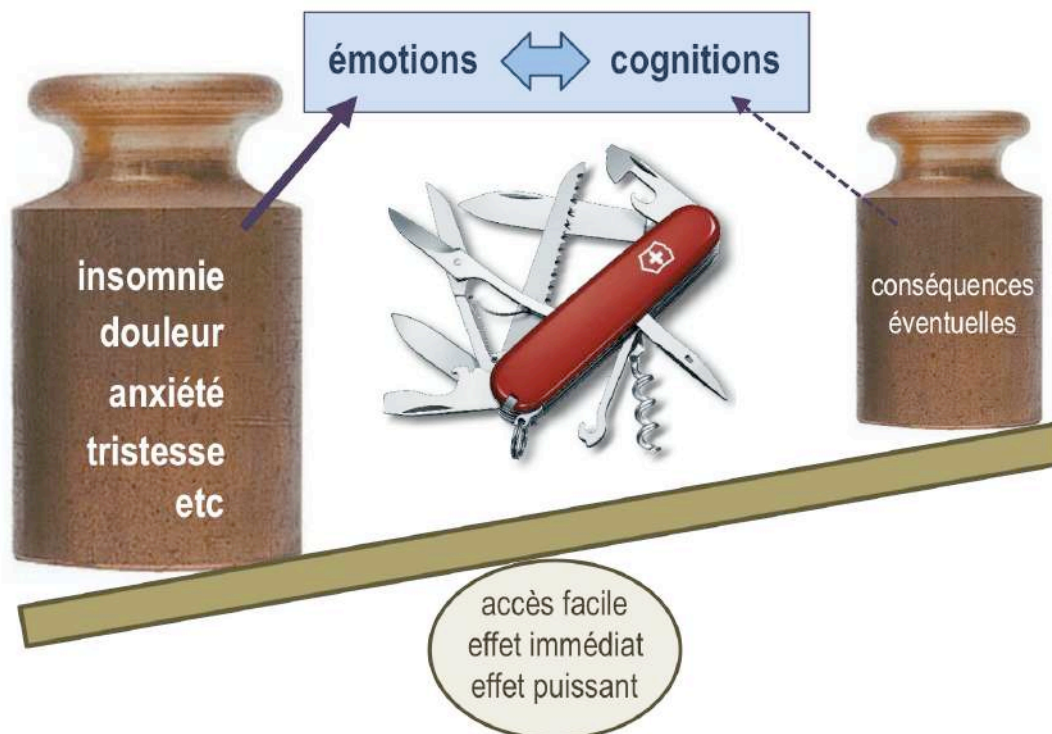
Pharmacocinétique et conditionnements



- routines comportementales

- conditionnement précoce, puissant et facile sur un cerveau en développement

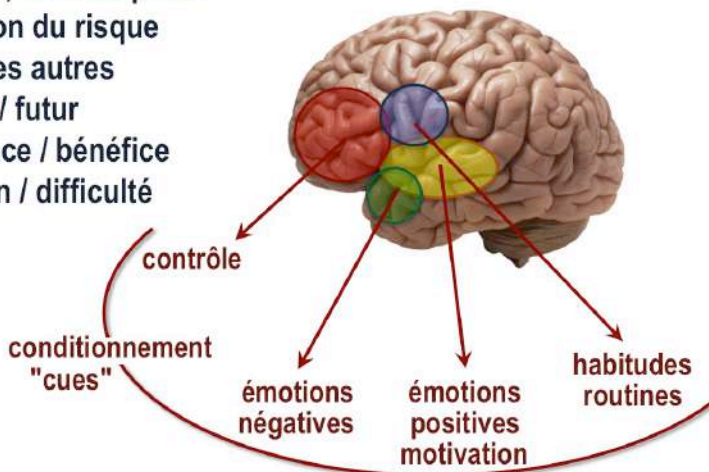
Alcool, tabac, etc... : des produits multifonctions...



Gestion des dimensions affectées



- introspection, intéroception
 - minimisation du risque
 - concerne les autres
- immédiateté / futur
- faible croyance / bénéfice
- surestimation / difficulté



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

tolérance ou accoutumance

1 km
2 km
5 km...

syndrome de sevrage

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

Glutamate vs GABA

→ convulsions
delirium tremens

opiacés, opioïdes

Douleurs
Stress (cortisol, catécholamines)
Diarrhée

dépendance physique : spécifique du produit et transitoire



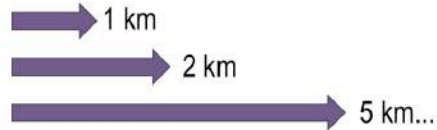
Conduite addictive Dépendance psychique et craving

comme le vélo, ça
ne s'oublie pas...

Du souvenir
à la rechute.



tolérance ou accoutumance



syndrome de sevrage



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

→ convulsions
delirium tremens

opiacés, opioïdes



dépendance physique : spécifique du produit et transitoire

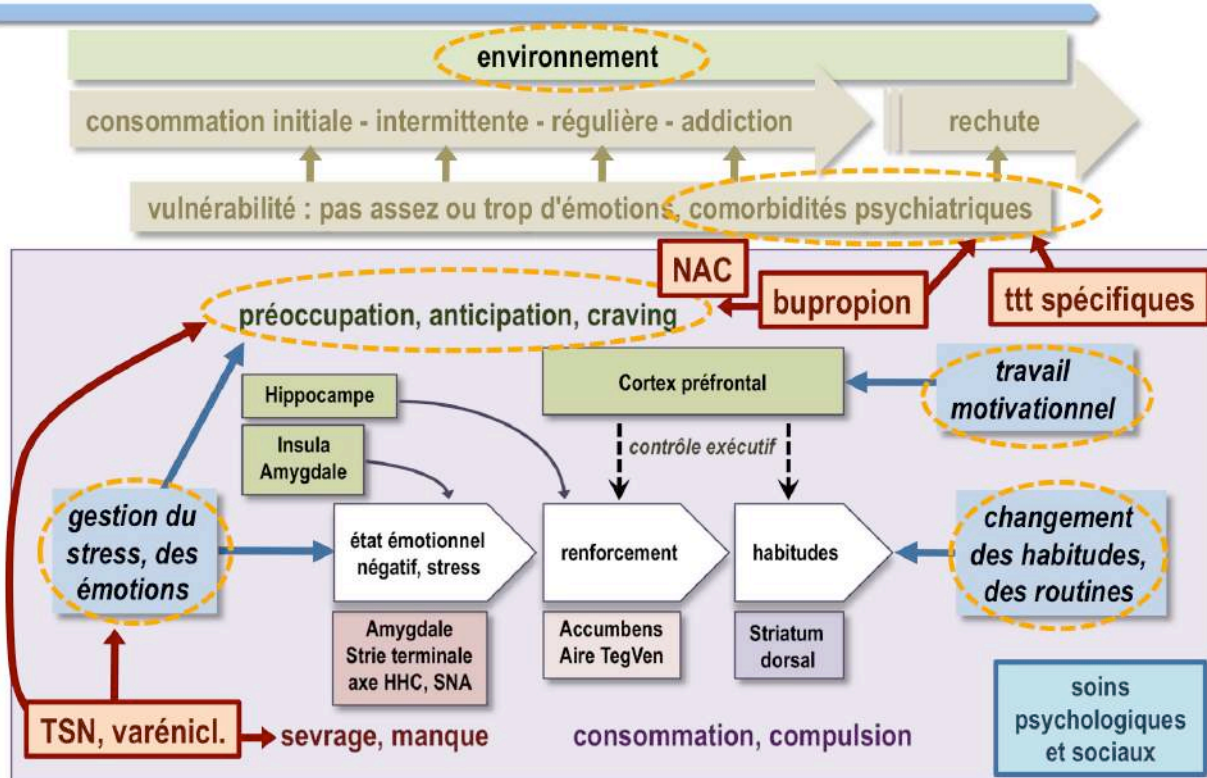
De l'usage... au trouble de l'usage

		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>	<ol style="list-style-type: none"> usage en situations dangereuses incapacité à remplir ses obligations problèmes relationnels, sociaux problèmes judiciaires, légaux 	 ABUS ≥ 1 sur 12 mois	 TROUBLE DE L'USAGE ≥ 2 sur 12 mois
	<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 	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: 2em;">}</div> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: 2em;">}</div> </div>	 DEPENDANCES ≥ 3 sur 12 mois

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

≥ 2 : léger ; ≥ 4 : modéré ; ≥ 6 : sévère... sur 12 mois

Cibles thérapeutiques



Adapted from Koob GE, et al. In: Fundamental Neuroscience (3rd Edition). Squire LR, et al (eds). Academic Press, MA, USA, 2008

Pharmacogénomique de l'addiction à la nicotine

DRD2 C957T

- module fixation aux récepteurs striataux

DRD2 141C Ins/Del

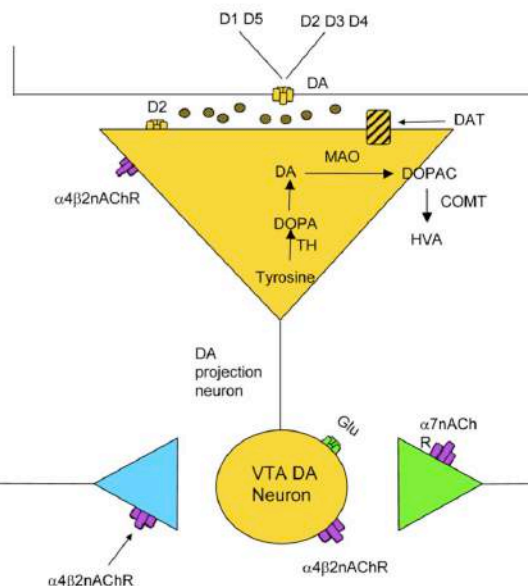
- expression récepteur D2
- libération > de DA

ANKK1 allèle A1 vs A2

- récepteur D2 diminué de 40%

COMT Val158Met

- catabolisme DA x 4



allèle DRD2 A2 vs A1

- sous bupropion
- issue positive >
- effets indésirables <

COMT-Val158Met

- issue sous TSN >
- mais...

DRD4 VNTR

DAT1 VNTR

- résultats équivoques...

Abbreviations: DAT: Dopamine transporter; DOPA: Dihydroxyphenylalanine; DOPAC: 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid; HVA: Homovanillic acid; MAO: Monoamine oxidase; MOR: Mu opioid receptor; TH: Tyrosine hydroxylase.

Mieux vaut prévenir que guérir...

