

Contribution à une compréhension physiopathologique des dépendances aux drogues psychoactives.

Dr Philippe BINDER nov 2015

Professeur universitaire Faculté de médecine de Poitiers

A Définition de la dépendance : les 3 niveaux.

1. Physique
2. Conditionnement
3. Psychique

B La vulnérabilité initiale, approche neurophysiopathologique.

- 1 les 3 étapes du processus d'adaptation
- 2 la stimulation du circuit de la récompense
- 3 la gestion de l'équilibre
- 4 le mécanisme d'apprentissage
- 5 le désir et l'anticipation
- 6 le rôle du stress

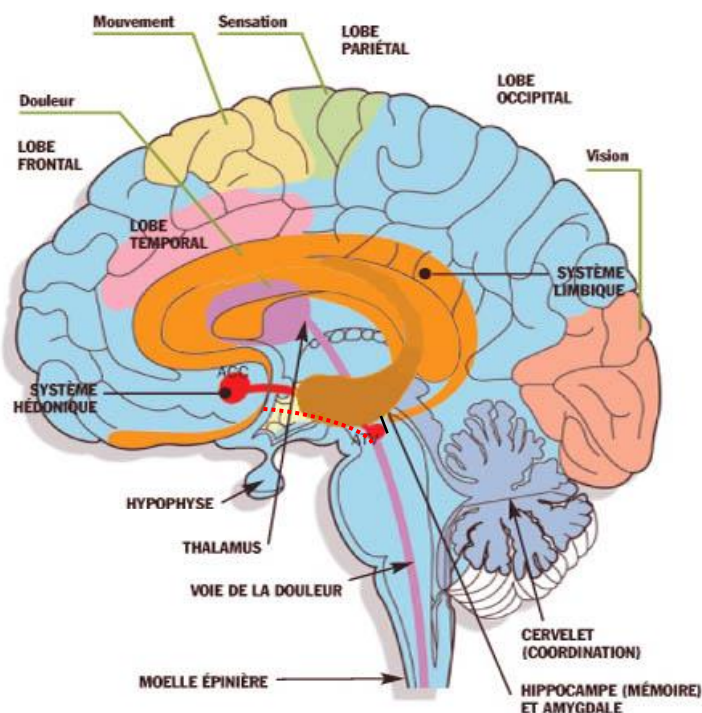
C L'intervention des produits psycho actifs :

- 1 les effets des drogues
- 2 les effets du sevrage

D Trois dépendances, dix réponses

- 1 somatique : la souffrance du syndrome de sevrage
- 2 conditionnée : compulsivité par sensibilisation conditionnée
- 3 psychique : Impulsivité par perte de contrôle cortical

E Bibliographie



A.DEFINITION DE LA DEPENDANCE : les 3 niveaux

A retenir

**Avec le DSM-5 la définition de l'addiction devient progressive.
Elle repose sur des critères de troubles ressentis, de perte de contrôle et de conséquences liées aux usages**

pour comprendre :

DEFINITION DE L'ADDICTION au DSM-5 (mai 2013)

TROUBLE RESSENTI

- Craving ou une envie intense de consommer le produit
- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit
- Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit)
 - b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

PERTE DE CONTROLE

- Le produit est pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour en diminuer ou contrôler l'utilisation
- Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets

CONSEQUENCES causés ou exacerbés par produit

- L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
- Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
- Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
- Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison

ANALYSE

L'addiction est dite **LÉGÈRE** si 2 à 3 critères : **MODÉRÉE** si 4 à 5 critères et **SÉVÈRE** si 6 critères ou plus

Source :

*American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)
Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :*

B LA VULNERABILITE INITIALE

approche neurophysiopathologique

1 LES 3 ETAPES DU PROCESSUS D'ADAPTATION

À retenir :

Une addiction s'installe sur une vulnérabilité qui se construit le plus souvent dans l'enfance et l'adolescence.

La maturation cérébrale est lente et croissante depuis le cerveau reptilien à fonctionnement automatique (Tempérament), jusqu'au néocortex à fonctionnement logique (personnalité) en passant par l'associatif et limbique à fonctionnement analogique (caractère)

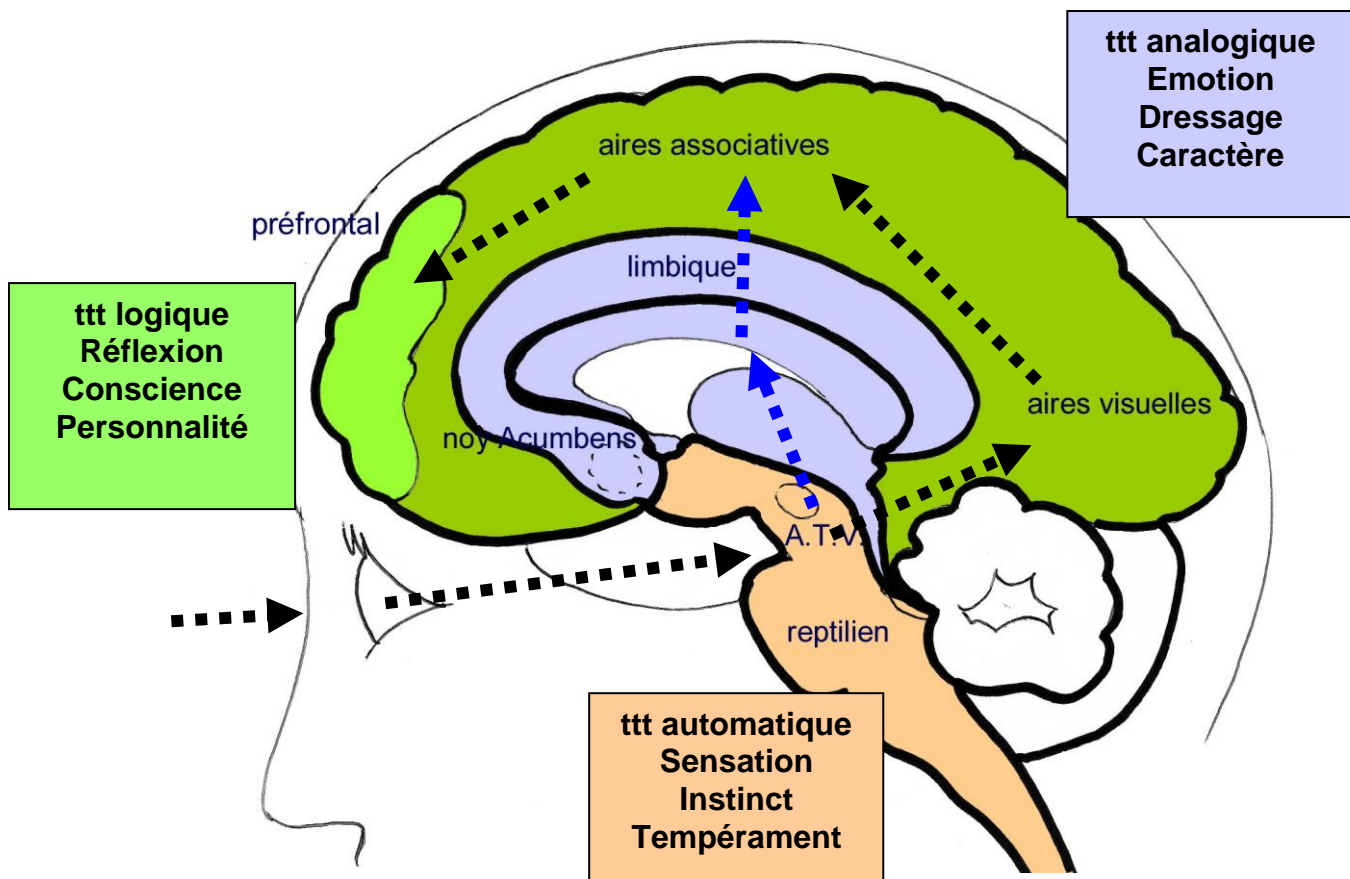
Le traitement de l'information qui construit les acquisitions est modulé par des neurones à Sérotonine, Noradrénaline et Dopamine.

pour comprendre :

Du fœtus à 4 mois à environ 25 ans la croissance de l'enfant recrée les grandes étapes de l'histoire du développement cérébral. L'ontogénèse refait la phylogénèse.

A partir d'un « plan » de base génétique avec ses atouts et ses fragilités (= le tempérament), l'enfant grandit et se crée en intégrant les multiples expériences –sensorielle, somatique, affective ou logique (= le caractère)... Puis, sur ces acquis et par des choix de plus en plus personnels, il construit progressivement sa façon, unique, d'être au monde. (= la personnalité).

Ces processus se mettent en place par un traitement hiérarchisé et séquencée de l'information. Celle-ci progresse d'arrière en avant entre le cerveau reptilien à fonctionnement automatique, l'associatif et limbique à fonctionnement analogique puis le néocortex à fonctionnement logique. Ce processus est ajusté sous l'influence des neurones modulateurs faisant intervenir Dopamine, Noradrénaline et Sérotonine. La Noradrénaline augmente le signal, la Sérotonine le met en valeur en diminuant le bruit de fond. Ces deux médiateurs s'équilibrent par une inhibition réciproque et la dopamine en signe le plaisir de la récompense adaptée.



La phylogenèse :

Dans les années 60 le neurophysiologiste américain Paul Mac Lean (MAC LEAN 1990) (ECCLES 1994) a proposé un modèle de fonctionnement cérébral « triunique » basé sur l'emboîtement de 3 cerveaux les couches inférieure étant commandée par la supérieure. Même si les découvertes récentes invalident en partie ces dichotomies, ces zones permettent un croquis de repérage simplificateur dans la complexité

1 Cerveau reptilien= thalamus et hypothalamus

400 millions d'années :

soumission à l'instinct et à l'environnement.

Boire manger se reproduire agresser fuir.

Perception: Odeur

2 Cerveau mammifère= limbique

65 millions d'années

dissociation droit/gauche et développement des aires sensorielles et du limbique.

Adaptation appris à l'environnement . Affectivité, mémoire, sens du groupe.

Perception: Audition, vocalise.

3 Cerveau du bipède := frontal et préfrontal

De 63,6 millions d'années à l'aboutissement actuel : Cerveau du Sapiens sapiens : 100 000 ans

conscience, concentration, anticipation, parole créativité, transmission. Maîtrise de l'environnement

Perception: Vision.

La maturation cérébrale individuelle :

1- Evolution anatomique générale GIEDD. **Adolescent Brain Maturation JAY N. GIEDD, MD Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, USA**

Le cerveau est le lieu où l'expérience prend corps. Son équipement suit un long passage maturatif

- **Prénatal** : Le nombre de neurones maximal est atteint entre les mois 3 et 6 puis élagage (des anomalies peuvent y survenir : autisme, schizophrénie,)
- **Enfance** : entre 6 et 12 ans foisonnement portant sur les connexions (substance grise atteignant un maximum à 11 ans chez les filles et 12 ans et demi chez les garçons.
- **Adolescence** : « Dégraissage » ensuite de 0,7% / an jusqu'à 20 ans environ (perte atteignant environ 15% de la substance grise corticale 25% chez les schizophrènes) accompagné d'une myélinisation permettant une accélération d'influx. Aussi , pendant l'adolescence se mettent en place moins de connexions mais plus rapides. Seules survivent les synapses les plus utilisées. Le cerveau devient plus réactif avec une diminution du potentiel d'apprentissage et une diminution de résilience.

2-Evolution par structure

- Certaines zones arrivent plus vite à maturité à commencer par
 - le postérieur directement liée au sensoriel environnemental.
 - Puis les zones de coordinations des fonctions (reconnaissance dans le noir) et l'amygdale, siège des émotions
 - Et enfin le préfrontal qui trie organise et réprime.
- Les modifications hormonales de la puberté influent sur le limbique centre des émotions augmentant le désir d'émotions de sensations fortes activant le sens de l'exploration, du « partir ailleurs ». la dopamine est particulièrement abondante à l'adolescence mais le système dopaminergique pas assez mature. En tout cas moins active que chez adulte .Il faut donc des objectifs de satisfaction à très courte échéance.
- Ces différences de maturité entraîne un décalage entre sensations et réflexion. Ce décalage peut-être particulièrement long car les poussées neuronales et hormonales ne sont pas synchrones et liées. Ainsi devant des images émotionnelles les adultes fonctionnent avec leur lobe frontal tandis que les ados utilise leur amygdale « émotionnelle et intuitives» leur faisant un grand nombre d'erreurs interprétatives.

Circuit de l'information perçue

Les informations de perception sont transmises au cerveau très schématiquement de bas en haut et d'arrière en avant, cerveau reptilien, cerveau limbique et enfin néocortex. Ce cheminement permet de comprendre une partie de la complexité des mécanismes de réponses que nous renvoyons à la suite des stimuli extérieurs. Chaque perception a son aire dans le cerveau, aujourd'hui assez précisément déterminée, aires visuelles, auditives, olfactives, gustatives, les aires des mains etc. Elles sont réparties symétriquement dans les deux hémisphères, toutefois, un même stimulus va être analysé différemment dans chacun des hémisphères. Les données visuelles, par exemple, ne seront pas analysées de la même façon à gauche qu'à droite.

Une traitement de l'information orienté vers l'homéostasie

Dès la naissance, aux premiers signaux de déséquilibre homéostatique, l'Archéocortex "reptilien" réagit de façon instinctif et automatique : le cri puis succion lui assurent la survie. Le sujet fait alors l'expérience à la fois du déplaisir, du manque, de la satisfaction du comblement, et des conditions de cette satisfaction.

Les récepteurs sensoriels internes ou externes conduisent aux aires sensorielles la configuration dans laquelle le sujet évolue, en passant par le thalamus. Cette transmission se fait par des neurones câblés de façon « téléphonique », c'est à dire par des relais synaptiques précis modifiant peu le message initial.

Au passage du thalamus, des relais sont activés, essentiellement les neurones à Noradrénaline et à Sérotonine. Pendant ce temps, les aires sensorielles activées renvoient la configuration vers le cortex frontal en passant par des aires associatives. Ces dernières, « configurées » par les transmissions Nor et Sérot « filtrent » la configuration sensorielle « brute » issue des aires postérieures ou latérales. Nor et Sérot modulent le message initial soit en diminuant le bruit de fond (Sér), soit en diminuant le rapport signal bruit (Nor). Ainsi le message sensoriel est modifié avant d'arriver au cortex frontal.

Le cortex frontal, à son tour activé, prend conscience des messages filtrés par ces voies mais aussi le système de la récompense, et par tri, hiérarchisation, comparaison donne un sens pour préparer la réaction adaptée.

A chaque niveau de son traitement l'information peut être traitée directement sous forme de réponse. Elle est automatique instinctive et réflexe au niveau reptilien, boire manger dormir se reproduire. Elle est plutôt émotionnelle au niveau limbique, crier, rire, pleurer. Lorsqu'elle arrive au néocortex, l'information a donc été enrichie de connotations issues des instances limbiques et reptiliennes. Elle va pouvoir, notamment par la mise en oeuvre des lobes pré-frontaux, différer la réponse et l'adapter au mieux aux modifications de l'environnement. C'est la capacité de cognition et de réflexion. A ce niveau la réponse aux stimuli extérieurs devient consciente et pourra susciter un comportement moteur ou / et une réponse verbale . (LEDOUX 2003)

Les réponses sont orientée pour la survie immédiate d'abord : plaisir alimentaire pour la nourriture, douleur et anxiété, pour la fuite ou l'attaque, ensuite pour la croissance de l'individu et de l'espèce : comportement d'exploration, plaisir sexuel, enfin pour l'élaboration de stratégies dans l'espace (groupe) dans le temps (transmission) : réflexion, langage écriture. Cet ensemble de réactions concourt à l'homéostasie (= ensemble des activités orientées pour équilibrer son fonctionnement) et s'étend à l'ensemble des activités de l'individu puis de son groupe d'appartenance et, chez l'homme, selon le terme choisi (court, moyen, ou long terme).

La croissance psychique de l'enfant remonte toute cette phylogénèse. A partir d'une base instinctive, le "tempérament", le bain culturel donné détermine le "caractère" puis les choix conscients façonnent la "personnalité".

2- LA STIMULATION DU CIRCUIT DE LA RECOMPENSE.

À retenir :

Dans cette modulation, le circuit dit "de la récompense" joue un rôle primordial. A partir de récepteurs dans l'archéocortex, des neurones à transmission dopaminergique déclenchent un codage de récompense à type de sensation de plaisir dans le noyau Acumbens, d'émotion avec mémorisation dans le Limbique et d'apaisement dans le Préfrontal.

Les situations de stress s'opposent à ce fonctionnement.

Les expériences de satisfactions façonnent ainsi des boucles adaptatives shuntant progressivement le contrôle préfrontal, et devenant alors autonomes et anatomiques.

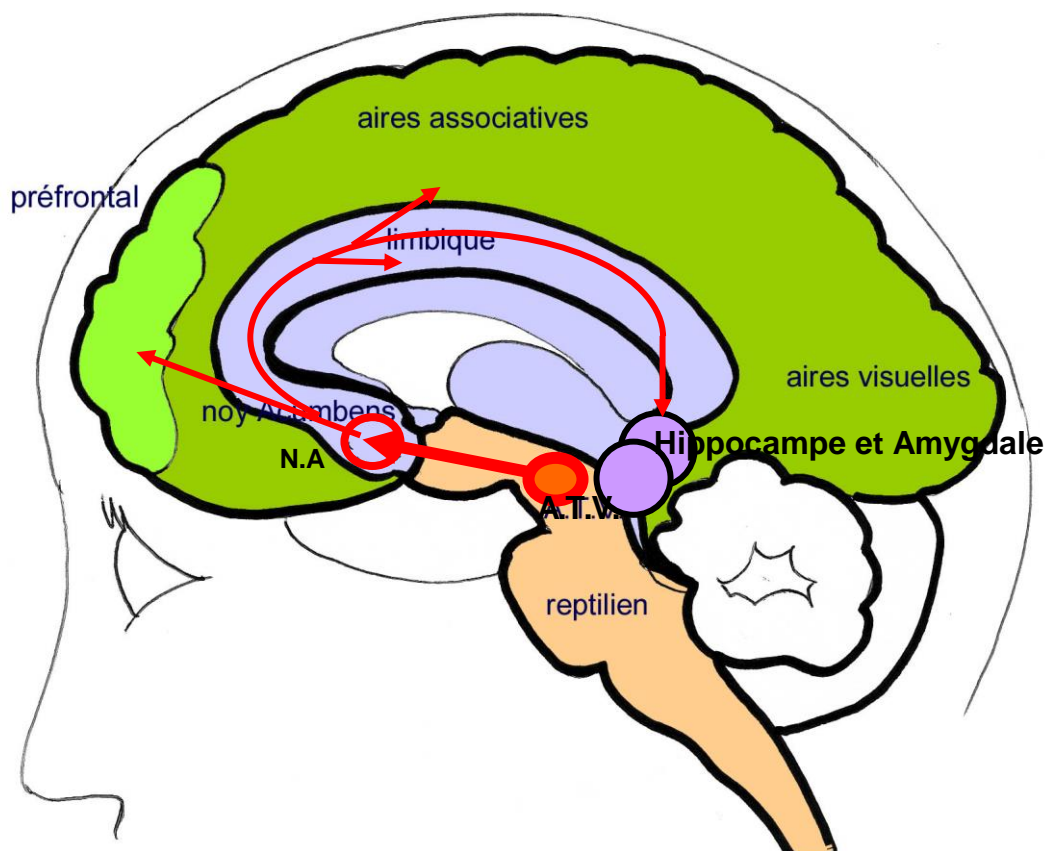
pour comprendre :

- Le circuit de la récompense prend son origine dans l'ATV (aire tegmentale ventrale) de l'archéocortex doté de différents récepteurs sensibles aux situations positives (satisfaction alimentaire, sexuelle...) ou négatives (stress). Ces récepteurs sont à l'extrémité de neurones dopaminergiques envoyant leurs projections dans des aires des 3 cerveaux : archéocortex, limbique et préfrontal. L'activation de ces récepteurs entraîne le long de ces axones un "codage de récompense" de type dopaminergique. La libération de dopamine dans le NA (Noyau Acumbens) de l'archéocortex, donne une sensation de plaisir, dans les aires associatives et limbique crée des associations émotionnelles contextuelles (cingulum antérieur) avec la mise en mémoire de la configuration sensorielle dans l'hippocampe et l'amygdale, et, dans le néocortex (orbitofrontal et préfrontal), donne le sentiment de détente et organise la réponse active utile.
- Les situations de stress stimulent à l'inverse l'axe corticotrope, libèrent des molécules anxiogènes (CCK et Dyn) et diminuent la production de dopamine. La sensation est désagréable, l'émotion est anxieuse agressive ou dépressive, le néocortex augmente sa vigilance.

Son fonctionnement harmonieux favorise les apprentissages

- L'équilibre de ces deux systèmes constitue la balance des "processus opposants".
- Dès la naissance, la mémorisation des effets des contextes d'expérience font que les stimuli, puis les signaux annonçant le stimulus plaisir ou stress, prennent du sens et ouvrent à l'anticipation des situations. Le sujet se "sensibilise".
- Quand l'expérience fait concordance avec l'anticipation (= la satisfaction du désir), le néocortex diminue sa tension exploratoire, et les aires associatives limbiques intègrent le processus en constituant une boucle d'apprentissage.
- La répétition des expériences autonomise les boucles hors du contrôle cortical (et de la conscience) en devenant des compétences acquises, et les consolide par une stabilisation synaptique durable devenant anatomique. Mais cette activité est opérante surtout lors de périodes plus propices (0-5 ans et adolescence)

- Quand l'expérience fait discordance avec l'attendu, (= la contrariété) le stress déclenche la mobilisation du cortex dans un processus visant à faire cesser la situation. La répétition de l'exposition aux stress entraîne une pauvreté des apprentissages faite de dysfonctionnement des processus d'attachement précoce, de faible évitement du danger, d'agitation avec faible attention, de réactivité émotionnelle excessive etc. La vulnérabilité aux drogues psychoactives se construit sur ces troubles de l'adaptation.



Dans le passage thalamique, au sein de l'archéocortex, et plus précisément dans l'ATV les stimuli vont rencontrer les récepteurs des neurones dopaminergiques (0,3% des neurones). Ceux-ci sont sensibles aux sensations positives pour l'organisme, récepteurs à l'acétylcholine, aux endocannabinoïdes, au GABA aux endorphines et des récepteurs sensibles aux sensations négatives pour l'organisme (stress) récepteurs au CRF de l'axe corticotrope.

- Les satisfactions alimentaires stimulent les récepteurs cannabiniérgiques
- Les satisfactions sexuelles stimulent les récepteurs opioïdes
- Les satisfactions affectives stimulent le système opioïde et corticotrope (ESCH.. 2004), (ESCH.. 2005) (FISHER.. 2002)
- Le stress stimule le CRF de l'axe corticotrope. (SINHA 2001)

L'activation de ces récepteurs entraîne une stimulation le long de ces axones dopaminergiques et, dans leurs projections à distance une production de dopamine. C'est un "codage de récompense" à partir d'un étalon qui serait la décharge phasique de dopamine (pic aigu sur une libération constante de type tonus de base) (MATHON..2003)

- dans l'archéocortex (striatum et NAcumbens) la dopamine code une sensation de plaisir ou déplaisir
- dans le paléocortex (système limbique sous cortical et cingulum antérieur) et l'amygdale, zone associative responsable de l'émotivité et motivation et conduites affectives) la dopamine code des émotions positives ou négatives
- dans l'amygdale et l'hippocampe la dopamine met en mémoire la configuration sensorielle ayant abouti au plaisir ou au déplaisir. (Hippocampe= mémoire des faits et des contextes, Amygdale = mémoire émotionnelle pivot des réponses au stress). (KOOB 2003)
- dans le néocortex (orbitofrontal et préfrontal) (mésocortical) la dopamine organise le sentiment et la réponse active (LE MOAL... 1991)

L'ATV reçoit ainsi les info de plusieurs structures cérébrales et transmet ses conclusions jusqu'au NA et au reste du circuit sous la forme de libération de dopamine (DI CHIARA 1988)

Ainsi, ces différentes zones activées associent des configurations externes et internes élaborant progressivement une échelle d'évaluation des signaux, objets et situations, leur donnant ainsi un "sens" qui est mis en mémoire.

Ainsi l'amygdale et le cortex préfrontal participent aux apprentissages concernant les associations entre sensation internes et externes (LE MOAL 2004)

3 LA GESTION DE L'EQUILIBRE

- L'équilibre du système est assuré par le système opposant :
- Les opioïdes endogènes régulent l'action des neurotransmetteurs. Les enképhalines et béta endorphine du système de la récompense exercent sédatation et euphorie et antidépression (qui activent la dopamine et diminuent l'axe corticotrope). Ils sont contrés et équilibrés par la dynorphine et la cholecystokinine CCK qui sont dysphoriques anxiogènes et dépressogènes et activent la vigilance la mémoire et diminuent la dopamine. (SOLOMON 1974)
- D'autre part, les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques s'inhibent mutuellement lors de la stimulation des deux récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques et 5-HT_{2A}. (TASSIN 2008) (AUCLAIR ..2004)

4 LE MECANISME D'APPRENTISSAGE.

- La répétition des ces stimulations permet au cortex orbito frontal « d'attribuer » un sens, de donner une valeur "sociale" ou "morale" non seulement à la sensation propre mais aussi à son contexte sensoriel ou émotionnel . Il peut aussi inhiber les réactions "brutes" issues de l'amygdale peu compatibles avec le contexte. Il peut même "éteindre" l'amygdale (ESLINGER ..2005) en réalisant une évaluation émotionnelle (O'DOHERTY 2001). Le cortex préfrontal dorsolatéral constitue le sommet de la hiérarchie : lieu d'anticipation et de décision il réceptionne tous les éléments des cortex sensoriels et besoins internes. Il met à jour en permanence et peut se projeter dans le futur. En fonction de cette évaluation il oriente les modalités de la réponse qui, transitant par l'hypothalamus, mobilisent l'ensemble du système moteur de réponse comportementale.
- Cet apprentissage de la valeur des stimuli sensoriels oriente l'élaboration des désirs puis des actes par leurs séquençage organisationnel pour obtenir le plaisir recherché (DE BEAUREPAIRE 2005)
- Le système se consolide en mettant en place une stabilisation synaptique qui progressivement deviendra autonome sans nécessité d'évaluation corticale. En effet, quand intervient dans l'environnement un signal auquel la mémoire associe une valeur agréable, la dopamine commence à être libérée, mais si le processus qui suit est connu routinier, sans surprise (lié à l'apprentissage), la dopamine n'est pas sécrétée et le plaisir reste physique (sérotonine, lubérine, opioïdes...) et le cortex non sollicité
- De proche en proche sont créés des boucles de plus en plus courtes et donc progressivement indépendantes de l'activité corticale, de la conscience propre. Elles sont devenues des automatismes (il en va ainsi du langage et de l'écriture, par exemple : après une aphasie profonde, un virtuose reste toujours un virtuose de ce qu'il a appris, mais ne peut plus rien apprendre ni déchiffrer).
- A condition d'être construit par étapes, ce système permet d'intégrer progressivement des situations de plus en plus complexes au prix d'un lien de plus en plus étroit avec les contextes sources des apprentissages. Le sujet est alors « intégré », « adapté » mais « lié »
-

5 LE DESIR ET L'ANTICIPATION

- quand intervient dans l'environnement un signal auquel la mémoire associe une valeur agréable mais au résultat incertain, la dopamine est sécrétée en abondance puis cesse lors de la satisfaction. C'est l'anticipation, l'appétit, le désir jusqu'à un seuil au delà commence la déception. (REYNAUD 2004). Il y a activation corticale pour élaborer la stratégie adaptée.

6 LE ROLE DU STRESS :

- On sait que l'exposition au stress est associée à une augmentation des consommations de drogue (PIAZZA 1998)
- La frustration par privation de plaisir ou absence de récompense attendue entraîne une diminution de l'activité du NA et une augmentation d'activation du cortex préfrontal droit et insula antr droite. (ABLER.. 2005)
- Le regret ou son anticipation active l'orbito frontal (GORICELLI.. 2005)
- Le stress violent déclenche une sécrétion accrue de corticoïdes et donc une chute de dopamine. Ce modelage se combine avec la gestion de la dopamine (PIAZZA.. 1992). Il y a sécrétion de CCK et Dynorphine anxiogène activent la vigilance la mémoire et diminuent la dopamine. (SOLOMON.. 1974)
- Le stress chronique crée aussi un découplage noradrénaline/sérotonine
- La survenue d'un stress crée une situation où la boucle d'adaptation est empêchée de fonctionner par une impossibilité de réalisation de la réponse ou d'une impossibilité d'interprétation de messages contradictoires (cette dernière situation étant davantage paralysante). Il se crée alors des tentatives d'accélération du processus afin de trouver une issue « supportable » à la situation. Cette recherche nécessite des efforts d'adaptation intenses répétés et « coûteux » qui « sensibilisent » le système.

Dans ce contexte qui se met en place progressivement très précocement dans l'enfance, l'exposition à des stress répétés (comme cela a été démontré chez les rates gestantes par exemple) « fabrique » des Haut Répondeurs. Ces sujets « HR » se sensibilisent à ce genre de situations et développent certains comportements de type hyperactifs qui vont tendre à rechercher des situations produisant ces mêmes types de stimulations (sensations fortes) pour entretenir le système.

Notons qu'il existe d'autre part des vulnérabilités génétiques particulières liées à une faible sensibilité des récepteurs du système de la récompense nécessitant progressivement de fortes intensités de stimuli pour être activés.

- Cet apprentissage pour des compétences pratique l'est aussi pour des adéquations émotionnelles en mettant en place une stabilisation synaptique. Mais cette mise en place se fait lors de périodes propices, cette période passée, la fonction devient inopérante. Ainsi le cerveau émotionnel est plus ouvert de 0 à 5 ans et pendant l'adolescence
- C'est en fonction des réponses parentales et environnementales que se constitue l'organisation de la réactivité des voies dopaminergiques (PIAZZA..1992) opioïdiques (MOLES..2004) et corticotropes (ADINOFF..1998) (MARINELLI..1998) et que l'on retrouve s'exprimer dans les processus d'attachement précoces (BOWLBY 1992)
- A l'adolescence se produit une sélection des fonctionnalités par réduction de la matière grise (GOGTAY.. 2004). On y observe une plus grande sensibilité à la récompense et moindre à la punition que chez les adultes (ERNST.. 2005) et donc plus grande sensibilité aux drogues psychoactives : (CHAMBERS.. 2003)
- La génétique est source de vulnérabilités comme on le voit à propos de la disponibilité des récepteurs D2 du NA.
- Les impulsifs ont moins de récepteurs à la dopamine . ils sont donc plus compulsifs à la drogues 15 à 20% des rats vont supporter un niveau intense de stress pour surmonter et avoir leur stimulation. Markova université de Hull UK.

C. L'INTERVENTION DES PRODUITS PSYCHO-ACTIFS

À retenir :

Les substances psychoactives stimulent massivement le circuit de la récompense entraînant plaisir, sensation d'être adapté et apaisé et mémorisent le bain sensoriel lié à la prise de produit. En périphérie, les opiacés bloquent les remontées nociceptives.

La répétition des prises créé :

- une hyposensibilité des récepteurs centraux nécessitant et permettant une augmentation des doses,
- un puissant conditionnement en raison d'une mémorisation globale du contexte,
- un forçage et un découplage des équilibres moléculaires
- un débordement du contrôle préfrontal.

pour comprendre :

L'irruption par voie sanguine de substances psycho-actives au niveau central active de façon anormale et excessive le système soit par les récepteurs de l'ATV (tabac, cannabis alcool, opiacés) soit directement dans le NA (cocaïne, amphétamine..) entraînant une élévation massive et durable de dopamine (qui n'a rien à voir avec la subtilité du système naturel). En périphérie, les opiacés bloquent les transmissions nociceptives des voies de la douleur.

L'activation du système créé les mêmes processus de récompense des apprentissages mais avec une intensité sans commune mesure, plaisir dans l'archéocortex, euphorie dans le cerveau émotionnel avec mémorisation des conditions de l'expérience dans l'amygdale et l'hippocampe, et détente dans le préfrontal.

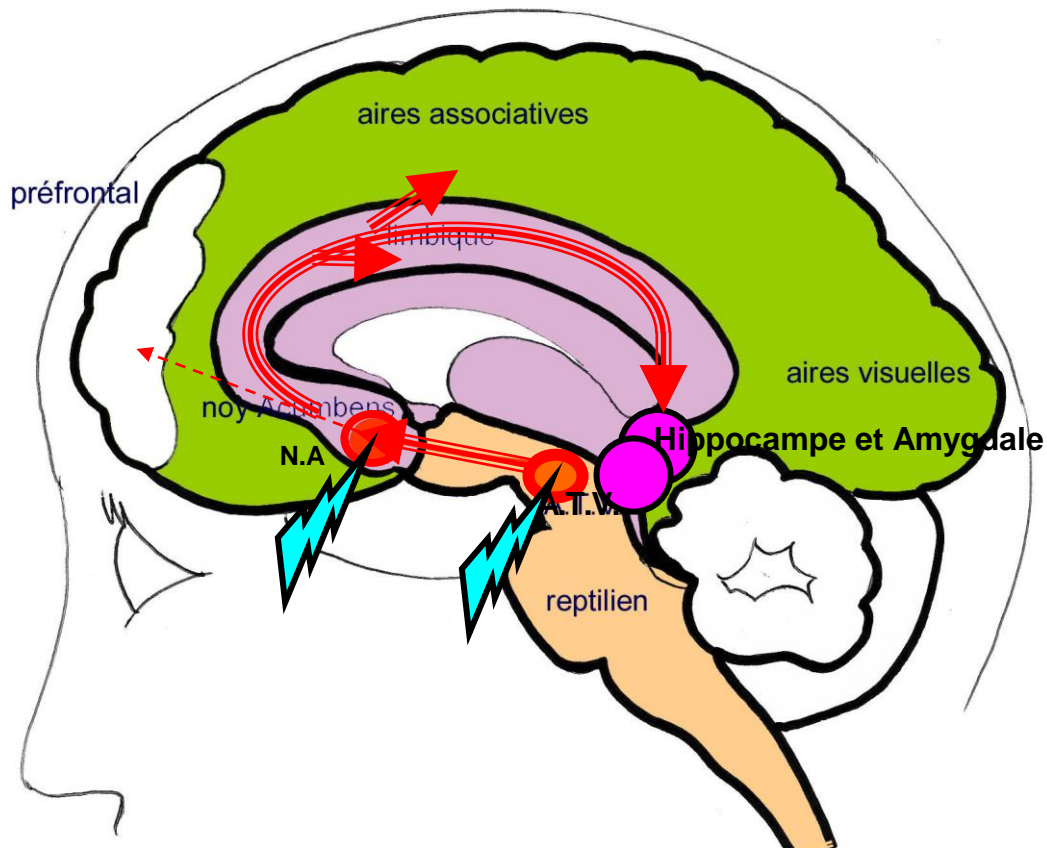
Toute situation de tension psychique trouve alors, en présence du psycho-actif, une résolution directement liée à la molécule et non plus au processus d'adaptation. Il s'en suit la création de boucles de satisfaction nécessitant le produit et évitant au sujet de faire le travail psychique adaptatif. Les sujets ayant des carences adaptatives y sont donc particulièrement vulnérable.

La répétition des prises entraîne :

- une hyposensibilité et une diminution du nombre des récepteurs et donc la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets.
- une production massive compensatoire de molécules anxiogènes dont l'effet se manifestera lors du sevrage (processus opposant)

- un découplage de la régulation subtile noradrénaline/sérotonine
- un puissant et durable conditionnement au contexte sensoriel accompagnant l'absorption.
- un débordement du contrôle préfrontal par l'activation excessive du limbique entraînant les troubles du jugement et le désintérêt pour toutes les autres activités
- une consolidation des synapses installant une allostasie durable

Au niveau central, l'arrêt des drogues détermine : au niveau du NA la sensation automatique "je suis mal", au niveau du limbique analogique, la causalité " je souffre de manque de produit" au niveau du préfrontal, la mobilisation exploratoire impérieuse "je dois trouver ce produit" où les éléments logiques critiques et anticipatoires sont débordés par les besoins limbiques et archaïques immédiats. Il s'ensuit l'élaboration d'"excuses logiques".



1-LES EFFETS DES DROGUES:

Comme les stimulations hédoniques, la prise alimentaire, les images sexuelles (GARAVAN ..2000) ou la stimulation électrique, l'injection de morphine augmentent la libération de dopamine dans le noyau Acumbens.

En fait, toute substance psycho-active susceptible d'entraîner une dépendance, d'une manière ou d'une autre, stimule les éléments dopaminergiques (DI CHIARA 1988). (WISE 1980) essentiellement au niveau de l'ATV (Alcool et héroïne) et du NA (cocaïne amphétamines et Ecstasy).

Dans l'ATV les neurones dopaminergiques ont des récepteurs de modulation sensibles à l'Acétylcholine, CB1 aux endocannabinoïdes, et d'autres sensibles au GABA, aux endorphines, au CRF.

Transportés par le sang, les drogues sont des modulateurs artificiel qui y prennent place : Tabac dans les récepteurs à l'Acétylcholine, THC aux endocannabinoïdes, Alcool au GABA, Héroïne aux opioïdes endorphines. A faible dose l'alcool favorise la libération de béta-endorphine. (GIANOULAKIS). Ils libèrent tous de la dopamine dans NA.

C'est à ce dernier niveau qu'intervient directement Cocaïne, Ecstasy et Amphétamine par inhibition de la recapture de la dopamine.

Cette arrivée brutale des psychoactifs dans le torrent circulatoire entraîne donc une élévation massive de dopamine et durable (qui n'a rien à voir avec la subtilité du système naturel). Cette réaction est stable mais décline avec le temps (LE MOAL 2004)

Les conséquences de la répétition des prises sont :

- La réaction cellulaire est de diminuer le nombre de récepteurs (ROBINSON 1993). D'où nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets. Mais à l'arrêt des drogues le nombre de récepteurs sera insuffisant pour produire de la dopamine.
- Le système des processus opposant produit en grande quantité dynorphine et la cholecystokinine pour équilibrer la trop grande stimulation des récepteurs opioïdes

- La gestion de l'information est semblable à celles des processus d'apprentissage ayant entraîné une satisfaction mais à un degré très élevé, augmentation de l'activation des aires associatives et des mémoires qui s'imposent de façon impérieuses à un contrôle cortical qui ne peut plus s'exercer (GOLDSTEIN..2002) (SCHOENBAUM 2006)
- Découplage de régulation noradrénaline/sérotonine, ce qui conduit à une sensibilisation à long terme des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, modifiant ainsi la perception des événements extérieurs. Reprendre de la drogue créerait un recouplage artificiel, apportant ainsi un soulagement temporaire. (TASSIN 2008)
- La répétition des expériences consolide les synapses et fige les circuits. Il se crée une allostasie qui installe une dépendance (KOOB.. 2001)

L'installation de la dépendance est donc d'origine multifactorielle. Celle-ci est résumée par la métaphore de l'ornière : C'est la combinaison du poids du véhicule, de la fréquence de passage et de la nature du terrain qui creuse sa profondeur et en fait un passage obligé. ZULLINO (2005)

Toute situation de tension psychique trouve alors, en présence du psycho-actif, une résolution temporaire directement liée à l'intermédiaire pharmacologique et non plus au processus d'adaptation

Il s'en suit la création de boucles de satisfaction évitant au sujet de faire le travail psychique adaptatif. La similitude du processus, quel que soit la composition pharmacologique du produit, explique la sensibilisation croisée entre les opiacés, l'alcool, et les psychostimulants.

2-LES EFFETS DU SEVRAGE :

L'arrêt des drogues prises de façon chronique détermine un dysfonctionnement des mécanismes biologiques allostasiques.

- au niveau périphérique, l'arrêt des freins des voies nociceptives : "j'ai mal"
- au niveau NA la sensation : "je suis mal",
- au niveau du limbique analogique, l'émotion et la corrélation " je souffre de manque de produit"
- au niveau du préfrontal, "je dois et vais chercher ce produit" mais le contrôle logique du préfrontal (cortex dorsolatéral) est débordé insuffisant à contrer le besoin il s'ensuit une tentative de raisonnement amenant à l'élaborations d'"excuses ou justifications logiques" (ADINOFF..1998)

Ainsi, par ces voies dopaminergiques, se réalise une information retour tendant à inhiber le mécanisme des secteurs corticaux cognitifs frontaux et à activer les aires associatives sous corticales, et hypothalamiques impliquées dans la gestion des besoins essentiels, voies communes de renforcement des comportements fondamentaux.

D . TROIS DEPENDANCES, DIX REPOSES

Sans aller trop loin quand aux causes, nous observons cliniquement de grandes différences entre la dépendance physique issue des réactions somatiques, la dépendance issues de réactions psychiques, et la dépendance issue du conditionnement. Selon cet éclairage, nous proposons des réponses en 10 modes d'interventions (numérotées de 1 à 10).

1-LA DEPENDANCE ISSUE DU SOMATIQUE : la souffrance du syndrome de sevrage

À retenir :

La souffrance du syndrome de sevrage créé une dépendance de type physique qui varie selon les produits. Elle résulte

-du déséquilibre des allostasies moléculaires

-de la levée des freins des sensations nociceptives périphériques

-de la libération de molécules anxiogènes issues des processus opposants au niveau central

pour comprendre :

Elle résulte des remaniements métaboliques moléculaires liés à l'intervention des drogues dans les modes de transmission du système nerveux central et périphérique. Cette expression est variable selon les produits

Au niveau périphérique il y a levée des freins aux remontées nociceptives (opiacés) modification de la transmission au niveau des membranes cellulaires (alcool).

Au niveau central, l'arrêt des drogues libèrent massivement la Dynorphine et de cholecystokinine qui équilibraient les apports de drogue : anxiété sueurs et agitation, qui participent à la clinique expressive du syndrome de sevrage.

Il s'en suit des syndromes désagréables et de durée variables selon les substances utilisées

Au niveau moléculaire

Elle résulte des remaniements métaboliques moléculaires liés à l'intervention des drogues dans les modes de transmission du système nerveux périphérique et central.

D'une manière générale une « souffrance » de type syndrome de sevrage intervient lors de l'interruption brutale de ces voies métaboliques artificiellement créées par la prise répétée de certaines substances. Citons par exemple :

- **Alcool** : Augmentation dans un premiers temps de la fluidité des membranes cellulaires par action sur les flux calciques. La répétition des expositions entraîne une "rigidification" avec diminution de la fluidité membranaire et donc altération progressive de la transmission
- **Barbituriques, BZD** : ouverture des canaux chlore pour les BZD augmentation de leur fréquence, pour les Barbituriques leur durée d'ouverture. Le sevrage chez l'animal montre une augmentation de la synthèse des cathécolamines mais chez l'homme le mécanisme est inconnu. Le sevrage reste quand même peu expressif.
- **Cannabis** : récepteurs endocannabinoïdes sur la cellule présynaptique sensibles à l'Anandamide synthétisée par la cellule post synaptique (PIOMELLI..2000). Le cannabis en usage chronique leurre donc ce système "accusé de réception". Son arrêt entraîne une levée du "contrôle" entraînant une hyperactivité neuronale.
- **Héroïne** : Au niveau périphérique : les récepteurs mu activés par la morphine (surtout les spinaux (C. Dubray) bloquent les remontées nociceptives : mécaniques, chimiques et thermiques par une hyperpolarisation de la membrane (allant jusqu'à arrêt respiratoire) et les récepteurs deviennent hyposensibles donc nécessité d'augmenter les doses pour continuer leur action frénatrice.

Au niveau central :

L'intoxication chronique à l'alcool ou aux opiacés essentiellement déséquilibre le système des processus opposant : (KOOB. 1998) (KOOB .2003). L'augmentation de la présence d'opiacés ayant appelé à la libération massive de Dynorphine DYN et de Cholecystokinine CCK pour équilibrer le système en homéostasie, l'interruption de la drogue

libère l'expression non contrée de la CCK et de la DYN : anxiété sueurs et agitation, qui participent à la clinique expressive du syndrome de sevrage. On sait par ailleurs que l'éthanol en excès se lie avec la dopamine en créant dans les sites dopaminergiques une nouvelle molécule (tétrahydropapavéroline) de la famille des opiacés. (MYERS.. 1989)

- Comme la morphine, l'alcool désinhibe les freins Gabaergiques qui réduisent l'activation Dopaminergique de l'ATV. Les opiacés libèrent aussi le frein gabaergique sur la production de Dopamine dans le NA. (ROQUES.2000) (HOLLT.1993). La chronicité installe une véritable allostasie, nouvelle homéostasie différente de la précédente. TA p13 (31).
- La Cocaïne, l'Amphétamine, l'Ecstasy créent une augmentation majeure de la dopamine par inhibition des recaptages sur le neurone présynaptique. La substance non captée noie alors la fente synaptique jusqu'à épuisement de ses capacités. Cette réaction est réalisée essentiellement dans le Noyau Acumbens. On note ainsi peu ou pas de syndrome de manque physique mais l'installation d'un syndrome dépressif lors de l'arrêt des stimulations.

Le syndrome de sevrage se développe avec son cortège de symptômes plus ou moins puissants :

Crampes musculaires et abdominales, sueurs insomnies pour le sevrage des opiacés
anxiété, irritabilité, agitation, colère puis frustration, impatience, hypoconcentration, pour la plupart des produits. Le système ne se remettant en marche que lentement, cette période fait vivre au patient une expérience douloureuse « à vif, froide, contractée, anxieuse et insomniaque ». Quelques thérapeutiques éprouvées agissent symptomatiquement et évitent certaines souffrances. Le pronostic vital n'est jamais en cause.

Le sujet ayant fait l'expérience de la résolution immédiate de cet état par la consommation du produit, on comprend à quel point le désir de reprendre des psycho-actifs est puissant.

LA REPONSE

La réponse cohérente à ce phénomène devra donc être une action pharmacologique basée sur un ralentissement des réactions synaptiques, une atténuation de l'angoisse générée et des conséquences désagréables sur les organes. La méthode est maintenant bien connue et a fait l'objet pour l'alcool et les opiacés de conférence de consensus. C'est un protocole médicamenteux dans un cadre rigoureux. (1)

Pour l'alcool, il est assez standardisé. Pour les opiacés la durée de ce protocole varie selon les dérivés opiacés : ainsi il peut être limité à une semaine dans le cas de l'héroïne ou de la morphine mais est environ au moins le double ou triple pour les codéinés, le subutex^o ou la méthadone.

2-LA DEPENDANCE ISSUE DU CONDITIONNEMENT : l'attraction par sensibilisation conditionnée

À retenir :

Le besoin s'impose à l'individu lors de l'exposition aux configurations d'ambiances liées aux expériences psychoactives.

pour comprendre :

La prise répétée des substances psychoactives a construit dans l'amygdale et l'hippocampe, de puissantes traces mnésiques des ambiances et contextes sensoriels qui accompagnent et précèdent la prise de drogue. C'est un conditionnement acquis par le consommateur régulier. Il devient de moins en moins sensible aux autres stimulations hédoniques.

Longtemps après un arrêt des produits une sensation très prégnante de manque peut se manifester de manière soudaine lors de l'exposition à des contextes sensoriels de configuration analogue à ceux qui accompagnaient la prise de drogue et pousse le sujet à en reprendre.

C'est un phénomène de type qualitatif moins connu que les dépendances précédentes, qui est la cause de beaucoup des rechutes au sortir des lieux d'établissement divers qui avait pourtant obtenus des résultats remarquables et apparemment durables. Elle recouvre le terme des « remontées » si souvent exprimées par les toxicomanes au long cours. C'est, par exemple, la sensibilisation des codéinomanes à la croix verte des pharmacies.

Cette dépendance est l'intégration en traces mnésiques des contextes sensoriels qui accompagnent et surtout qui précèdent (stimuli annonceurs) les effets propres des substances psycho-actives (SCHULTZ. 2002). Progressivement se constitue par mécanismes neuro-adaptatifs, une sensibilisation, puis une mémoire psycho-somatique des configurations sensorielles

enregistrées lors de la prise des produits, sons, couleurs, sensations, ambiances... (WISE.2002). Cette mémorisation se fait au dépend des autres stimulations hédonique entraînant un désintérêt progressifs pour les autres activités.

Son support biologique particulier a été évoqué : l'activation puis la sensibilisation du circuit dopaminergique de la récompense avec une localisation qui semble plus précise actuellement : au sein de l'amygdale. (Modèle de Jentsch et Taylor (JENTSCH 1999) On a pu montrer que chez l'alcoolique voyant une bouteille d'alcool, les voies du système de récompenses sont activées comme par le produit lui-même (VOLKOW..2002)

La répétition de stimulation dopaminergique au sein de l'amygdale y provoque des modifications de plus en plus structurales. Les projections dopaminergiques au cortex et au noyau acumbens et glutamatergiques du cortex au NA sont ainsi impliquées dans la rechute induite par l'exposition à un stimulus pharmacologique. (THOMAS.. 2003)

C'est un véritable conditionnement acquis par le consommateur régulier et qui a modifié son économie propre. Des années après une rupture d'avec ces conduites peut se manifester de manière soudaine une sensation très prégnante de manque en raison d'un contexte environnemental interprété par la mémoire adaptative comme une configuration similaire aux expériences antérieure nécessitant impérieusement son aboutissement avec l'absorption de drogue. Dès lors le sujet n'aura de cesse à satisfaire ce besoin resurgi abandonnant toute autre préoccupation.

Cette dépendance de sensibilisation est autonome et persiste même après la résolution des problèmes psychiques ou dépressifs et physiques bien entendu. Cette dépendance a donc une origine uniquement "centrale" mais à lien sensoriel.

Un autre phénomène plutôt de type quantitatif est aussi à prendre en considération.

La nature même du bain sensoriel a aussi son importance. En effet, il a été montré chez le rat que vivre dans un environnement appauvri en stimulations sociales et matérielles favorise la survenue de dépendance et que l'inverse, permettant d'augmenter les fonctions cognitives sensorielles et motrices diminue la vulnérabilité en prévention et facilite fortement le sevrage et son maintien. (SOLINAS..2008)

LA REPONSE

- La réponse à ce phénomène est de plusieurs ordres.
 - Une première voie est d'effectuer une prise de conscience (2) du sujet afin qu'il interprète de façon plus cohérente des réactions de son organisme qui lui paraissent surprenantes ou désordonnées. Cela nécessitera des entretiens explicatifs (2) avec un professionnel averti sur les questions de conditionnement. Psychosomaticien, mais plutôt somaticien que psychiatre.
 - Une seconde voie complémentaire est d'amener le sujet à faire ce travail par la rencontre d'autres personnes vivant une même addiction. Il s'agit d'acquérir une représentation de son économie propre actuelle (et non une exploration du passé) par des méthodes pratiquées plutôt en groupe (3). Groupes de parole, ou bien groupes de patients supervisés par des thérapeutes. Diverses pistes sont proposées : prise de conscience corporelle, sophrologie, relaxation, gestion des émotions, des expressions, des réflexes, exploration des capacités d'adaptation visant à l'augmentation des choix possibles. On n'est pas là dans une mise à distance des problèmes mais dans un apprentissage « à bras le corps » de la gestion des interactions complexes somato-psychique qui le submergeaient jusqu' alors.
 - Une troisième, exploitée depuis bien longtemps et qui a fait les beaux-jours de certaines communautés voire de l'efficacité apparente des sectes est la modification radicale du contexte quotidien (4). Il s'agit de modifier tout ce qui de près ou de loin tout ce qui a pu être associé consciemment ou non à l'usage des produits : de la sonnerie du téléphone mobile à la rencontre de personnes en passant par l'usage des vêtements ou la fréquentation des lieux, des meubles, leurs couleurs, leur odeur etc. C'est un appel au changement de vie avec un enrichissement sensoriel nouveau stimulant et varié avec des satisfactions diverses qui peut aller jusqu'à refaire sa vie dans une autre région, dans un autre pays. C'est ce que réalise de fait le séjour de moyen-séjour avec hébergement (post-cures). Après une phase initiale angoissante le changement de contexte, apaise mais nécessite impérativement un suivi. Hors cette condition l'amélioration ne dure que le temps du séjour dans le nouveau contexte et le sujet ne trouve son équilibre que dans cette nouvelle configuration. Il ne peut en sortir sans se sentir en danger, c'est justement la dérive des sectes et de certaines communautés hermétiques.
 - Mais la réponse la plus simple et la plus répandue est la pratique du traitement de substitution moléculaire (5).
 - Pour la toxicomanie aux opiacées c'est la substitution avec la Buprénorphine Haut dosage ou la Méthadone. Elle permet, en saturant quotidiennement les récepteurs aux opioïdes de déconnecter leur stimulation de l'environnement délétère et irrégulier lié à la recherche permanente de l'opiacé qui lui est attachée. Cette pratique permet d'investir d'autres champs existentiels et relationnels même si la dépendance à ces molécules est maintenue. Il s'agit le plus souvent d'un traitement de maintenance dont il faut expliquer très tôt la très longue durée voire la nécessité définitive.
 - Pour le tabac, c'est ce qui est proposé avec les patches de substitution nicotiques qui eux ne nécessitent pas une maintenance très prolongée.

3-LA DEPENDANCE ISSUE DU PSYCHIQUE. Impulsivité par perte de contrôle cortical

À retenir :

La souffrance psychique est une perte de maîtrise des émotions, des réponses à la contrariété, et une impatience impérieuse de l'apaisement.

pour comprendre :

Les états de motivations internes et émotionnels qui orientent le sujet vers la satisfaction des besoins sont régulés par un puissant inhibiteur cortical préfrontal. Dans l'addiction, ces centres ont perdu le contrôle sur le limbique. Cette situation favorise les récompenses immédiates et impulsives. La drogue usurpe toutes les capacités de choix. Toute contrariété trouvera sa résolution, non dans l'élaboration d'un processus adaptatif mais dans un apaisement déterminé directement par le psycho-actif. Il apparaît enfin une baisse de la capacité d'anticipation. L'arrêt durable du produit expose à des rechutes lors des vécus discordants par défaut des capacités adaptatives acquises hors du produit.

Si le circuit de la récompense avec le rôle renforçant de la dopamine dans le conditionnement est important, celui du cortex préfrontal l'est tout autant, sinon plus chez l'homme. En effet, les états de motivations internes et émotionnels qui orientent le sujet vers la satisfaction des besoins sont régulés par un puissant inhibiteur cortical préfrontal. Dans l'addiction, ces centres sont dérégulés. Cette situation favorise le choix de récompenses immédiates et non différées. L'usage des drogues usurpe toutes les capacités de choix (GOLDSTEIN..2002) (SEE ..2003). Dans ce rôle, une drogue peut en remplacer une autre. L'alcool par exemple résout aisément la vacuité adaptative révélée après un sevrage opiacé. Cela explique les dépendances croisées et l'intérêt de connaître la biographie psychoactive du sujet.

Dans l'histoire personnelle du sujet, celle de ses relations humaines et des représentations construites peu à peu dans son univers individuel, la drogue psychoactive a installé l'expérience d'un apaisement rapide des tensions menaçant son intégrité psychique. Petit à petit, tout le travail d'adaptation qu'effectue tout un chacun face à la contrariété, la pauvreté affective ou sensorielle, s'est trouvé résolu avant même d'avoir commencé. On comprend alors aisément à quel point le désir de reprendre la « solution rapide apaisante » réapparaîtra lors des inévitables frustrations de l'existence. On comprend que la précocité et la durée et de ce détournement de solution adaptative détermine l'importance de la vulnérabilité. Ainsi, l'exposition au stress par un sujet incapable de le gérer est la source de nombreuses rechutes tant chez l'homme que chez l'animal. (PIAZZA..1998) (PIAZZA..1996)

A l'inverse la mise en situation de valorisation des capacités diminue le besoin de psychoactif par un renforcement du circuit de la récompense. Cela a été montré par l'expérience du singe dominant isolé qui en présence d'un dominé augmente ses récepteurs dopaminergiques D2 et diminue son intérêt pour la cocaïne (MORGAN..2002)

Les filtres modulateurs à neurotransmetteurs noradrénaline et sérotonine évitent à tout un chacun d'être inondés par l'ensemble des signaux sensoriels et émotionnels liés de leurs combinaisons internes et externes, auxquels on est soumis en permanence.

Lors d'une accumulation ou d'une intensité de stress, ou bien lorsque la combinaison des registres de stress (sensitifs, affectifs, cognitifs) est complexe, le sujet voit les capacités du couplage NA et séro rapidement débordées.

Le produit psychoactif, en stimulant massivement certain neuromédiateur rééquilibre artificiellement et temporairement à cette difficulté.

L'impulsivité, qui caractérise la plupart des jeunes consommateurs de psychoactifs, peut être mise au compte de ce mécanisme. En effet, devant toute situation sollicitante, le sujet supporte mal la difficulté à mettre en place un comportement d'attente. Il résout rapidement la « montée » peu filtrée des sensations par un passage à l'acte résolutif canalisant aussitôt cette envie. Cette dépendance a donc une origine uniquement "centrale".

LA REPOSE

Elle est à la fois médicamenteuse et psychothérapeutique.

C'est ici que les anxiolytiques, antidépresseurs et neuroleptiques (6) peuvent avoir leur place. Les neuroleptiques ou les anxiolytiques sont à prescrire sur une durée courte ils sont en général bien acceptés. Ils permettent d'accompagner les caps de résistances aux contrariétés ou aux stress. L'intérêt des antidépresseurs est plus discuté, l'indication et la proposition devant être bien évalué et bien présentés. En effet, l'efficacité étant toujours retardée, les patients vivant une addiction dans

une culture d'immédiateté des réponses négligent trop rapidement l'intérêt de cette thérapeutique au prétexte qu'ils ne « la sentent pas ».

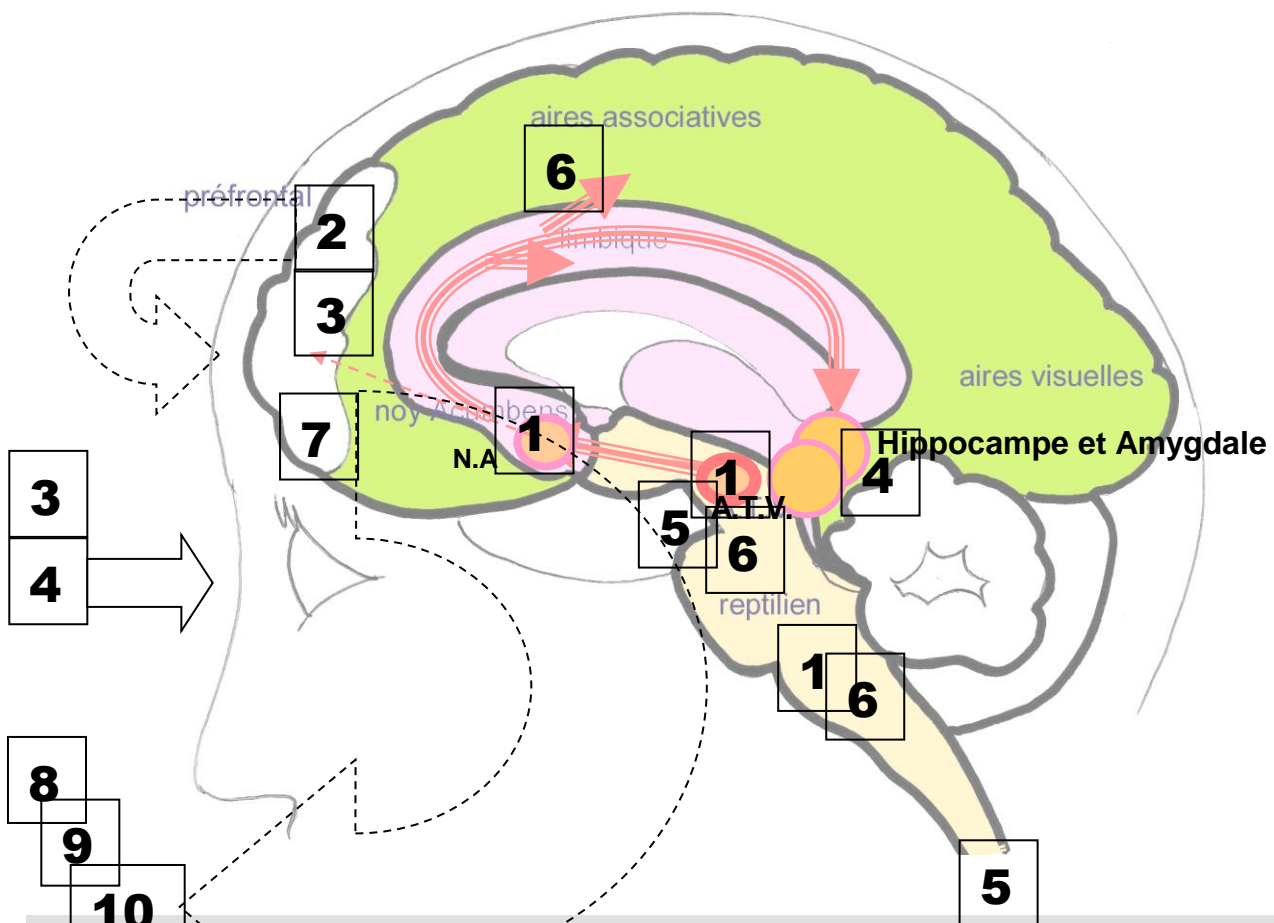
La psychothérapie (7) bien sûr a une grande place, elle va ouvrir à un retour sur soi, à une analyse, à la recherche d'une expression visant à reprendre le contrôle des émotions et des sensations. Cette psychothérapie évitera dans un premier temps d'être analytique. L'expérience montre que l'attitude analytique d'écoute neutre et bienveillante renforce au début la vacuité de quelqu'un qui se sent être « rien, si ce n'est toxicomane ». Elle est tout d'abord la reprise élémentaire d'une expression organisée (le plus souvent verbale) qui relance le tri préfrontal de la pensée et le maintien d'une attention soutenue en relation. Parler c'est trier la pensée. L'écrire, c'est l'organiser. Elle sera ensuite un temps favorisant une expression des conflits psychiques préexistants par leur mise à distance dans le cadre sécurisant d'entretiens individuels où le dialogue a une grande place. Dans un deuxième temps la psychothérapie aidera le sujet à maîtriser le développement des émotions puis à la capacité à augmenter ses choix possibles devant les inévitables frustrations ou contrariétés qui avaient pris l'habitude d'être résolues par un repli sur des produits anesthésiant.

La qualité requise du thérapeute est plus sa capacité à établir une relation où le sujet se sente reconnu, que sa pertinence d'analyse professionnelle. Le patient peut voir ainsi s'ouvrir un espace de confiance où il peut permettre l'émergence d'une capacité personnelle d'expression puis d'adaptation mise en sommeil jusqu'alors.

LES DEPENDANCES STRUCTURANTES

Lorsque ces dépendances disparaissent ou deviennent marginales, une vacuité angoissante s'installe. Il sera donc nécessaire d'aider le sujet à aménager d'autres dépendances comportementales ou de reprendre la gestion d'anciennes shuntées par les effets des produits et des contextes. Ce sont les relations familiales, de couple, l'autonomie quotidienne et le travail. Ce sont ici un ou des accompagnateurs qui s'engagent et aident soit à résoudre des complexités relationnelles intra-familiales soit à apprendre une gestion des nécessaires dépendances de la vie ordinaire de façon à ce qu'elles n'envahissent pas à leur tour tout le champ des préoccupations et des manifestations corporelles. L'intérêt est de créer de nouveaux liens structurants où l'objectif devient. « Être quelqu'un pour un autre, ni trop près ni trop loin ».

- Un travail de thérapie familiale (8) où peut se réaménager place, rôle et fonction du sujet permettant de mettre du sens et donc un tri apaisant des éléments issus de son contexte développemental.
- Un séjour en famille d'accueil (9) formel ou équivalant comme le séjour chez des amis ou chez des membres de la famille loin des contextes d'origine, ou bien le passage en appartement thérapeutique (9) avec un travail autour de la gestion des relations quotidiennes dans un foyer ou autre dispositif avec la promotion d'un niveau de responsabilité envers un tiers.
- Enfin une dernière intervention qui permet de rendre le sujet acteur de choix autonomes, créatifs, productifs, avec un niveau de responsabilité, son passé étant envahi par des attitudes plutôt réceptives et subies : Il s'agit de la recherche puis l'exercice d'une qualification et d'un emploi rémunéré (10) et, ou le développement de loisirs ayant une dimension créative et surtout à l'origine de satisfactions.



E. BIBLIOGRAPHIE

ABLER B, WALTER H, ERK S. Neural correlates of frustration. *Neuroreport*, 2005, 12, 16 : 669-672.

ADINOFF B, IRANMANESH A, VELDHUIS JD, FISHER L. Disturbances of the stress response : the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol Health Res World*, 1998, 22 : 67-72.

AUCLAIR A.; BLANC G; GLOWINSKI J; TASSIN J-P Role of serotonin_{2A} receptors in the D-amphetamine-induced release of dopamine: comparison with previous data on α 1b-adrenergic receptors. *Journal of neurochemistry* . 2004, vol. 91, n°2, pp. 318-326

BOWLBY John *Attachement et perte. Le fil rouge.* PUF.1992

CHAMBERS AR, TAYLOR R, POTENZA N. Development neurocircuitry of motivation in adolescence : a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 1041-1052.

DE BEAUREPAIRE R. *Biologie du plaisir psychique.* Humeurs, 2005, 36 : 19-23.

DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85 : 5274-5278.

ECCLES John, *Prix Nobel de médecine, Évolution du cerveau et création de la conscience.* Flammarion 1994

ERNST M, NELSON FE, JAZBEC S et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage*, 2005, 25 : 1279-1291.

ESCH T, STEFANO GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuroendocrinol Lett*, 2004, 25 : 235-251.

ESCH T, STEFANO GB. The neurobiology of love. *Neuroendocrinol Lett*, 2005, 26 : 175-192.

ESLINGER PJ, TRANEL D. Integrative study of cognitive, social, and emotional processes in clinical neuroscience. *Cogn Behav Neurol*, 2005, 18 : 1-4.

FISHER HE, ARON A, MASHEK D et al. Defining the brain systems of lust, romantic attraction, and attachment. *Arch Sex Behav*, 2002, 31 : 413-419.

GARAVAN H, PANKIEWICZ J, BLOOM A et al. Cue-induced cocaine craving : neuroanatomical specificity for drug users, and drug stimuli. *Am J Psychiatry*, 2000, 157: 1789-1798.

GOGTAY N, GIEDD JN, LUSK L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 : 8174-8179.

GOLDSTEIN RZ, VOLKOW ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis : neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatr*, 2002, 159 : 1642-1652.

GORICELLI G, CRITCHLEY HD, JOFFILY M et al. Regret and its avoidance : a neuroimaging study of choke behaviour. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1255-1262.

HOLLT V. Regulation of opioid peptide gene expression. *In : A Herz. Opioids* I. Springer-Verlag, 1993 : 307-333.

JENTSCH JD, TAYLOR JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse : implications for the control of behaviour by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 1999, 146 : 373-390.

KOOB GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction : studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2003, 13 : 442-452.

KOOB GF. Circuits, drugs, and drug addiction. *Adv Pharmacol*, 1998, 42 : 978-982.

KOOB GF, LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol*, 2001, 24 : 97-129.

LEDOUX *Neurobiologie de la personnalité* Odile Jacog 493 p 2003

LE MOAL M. Théories neurobiologiques de l'addiction *In : Traité d'addictologie* sous la direction de REYNAUD M.2004 Flammarion.

LE MOAL M, SIMON H. Mesocorticolimbic dopaminergic network : functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, 1991, 71 : 155-234.

MAC LEAN P.D. *Les trois cerveaux de l'homme* Robert laffont 1990. 367p

MARINELLI M, AOUIZERATE B, BARROT M et al. Dopamine-dependent responses to morphine depend on glucocorticoid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 : 7742-7747.

MATHON DS, KAMAL A, SMIDT MP, RAMAKERS GM. Modulation of cellular activity and synaptic transmission in the ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol*, 2003, 480 : 97-115.

MOLES A, KIEFFER BL, D'AMATO FR. Deficit in attachment behavior in mice lacking the μ -opioid receptor gene. *Science*, 2004, 304 : 1983-1986.

MORGAN D, GRANT KA, DONALD-GAGE H et al. Social dominance in monkeys : dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature Neurosci*, 2002, 5 : 169-174.

MYERS R. D.; PROVETTE T. H. ; neuroanatomical substrate for alcohol drinking: identification of tetrahydropapaveroline (THP)-reactive sites in the rat brain . *Brain research bulletin* 1989. Elsevier Science, New York, NY, ETATS-UNIS , vol. 22, n°5, pp. 899-911 (62 ref.)

O'DOHERTY J, KRINGELBACH ML, ROLLS et al. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2001, 1 : 95-102.

PIAZZA PV. LE MOAL M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19:67-74.

- PIAZZA PV, LE MOAL M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996, 36:359-378
- PIAZZA PV, DEROCHE V, ROUGE-PONT F et al. Individual differences in the sensitivity to corticosterone's reinforcing effects and in corticosterone-induced dopamine release may be a biological basis for sensitization-seeking. *Soc Neurosci*, 1992, 18: 1076 (abstract).
- PIOMELLI D, GIUFFRIDA A, CALIGNANO A et al. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21 : 218-224.
- REYNAUD M. Sensations, émotions, passions et addictions *In* : *Traité d'addictologie.*; Flammarion p 679. 2004.
- ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993, 18 : 247-291.
- ROQUES BP. Novel approaches to targeting neuropeptide systems,. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21 : 475-483.
- SCHOENBAUM G, ROESCH MR, STALNAKER TA. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci*, 2006, 29 : 116-124.
- SCHULTZ W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 2002, 36 : 241-263.
- SEE RE, FUCHS RA, LEDFORD CC, MCLAUGHLIN J. Drug addiction, relapse, and the amygdale. *In* : P Shinnick-Gallagher, A Pitkane, A Shekhar, L Cahill. *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York, New York Academy of Sciences, 2003 : 294-307.
- SINHA R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse ? *Psychopharmacol (Berl)*, 2001, 158 : 343-359.
- SOLINAS M, CHAUVET C, THIRIET N, EL RAWAS R, AND JABER M. (CNRS Insitut de psychologie et de biologie cellulaire de Poitiers) Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A* In press 4 nov. 2008
- SOLOMON RL, CORBIT JD. An opponent-process theory of motivation : I - Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*, 1974, 81 : 119-145.
- TASSIN Jean-Pol: Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochemical pharmacology* . 2008, vol. 75, n° 1.pp. 85-97
- THOMAS MJ, MALENKA RC. Synaptic plasticity in the mesolimbic dopamine system. *Transactions Royal Soc London B Biol Sci*, 2003, 358 : 815-819.
- VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG JG, GOLDSTEIN RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction : insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78: 610-624.
- WISE RA. Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980, 13 (*Suppl. 1*) : 213-223.
- WISE RA. Brain reward circuitry : insights from unsensed incentives. *Neuron*, 2002, 36 : 229-240.
- ZULLINO SD, KHAZAAL Y. Psychopharmacologie de l'addiction. *In* : *Médecine et hygiène. Problèmes psychiatriques courants*. Genève, Coroma. 2005 : 115-125.

C'est dans ce contexte d'intérêt général que des chercheurs de l'ESPCI ParisTech, de l'INSERM et du CNRS ont montré que les endo-cannabinoïdes (produits naturellement par l'organisme) et les exo-cannabonoïdes (comme ceux du cannabis) induisent une **contractilité des neurones** (par action de l'actomyosine) qui **façonne à la fois leur morphologie et leur croissance**. Ces résultats mettent en évidence un effet encore inconnu et inattendu des cannabinoïdes sur le cerveau. Ils représentent un pas en avant majeur dans **la compréhension des effets du cannabis, notamment chez les adolescents, qui achèvent leur développement cérébral**.

Il est aujourd'hui bien établi que le système de récepteurs endocannabinoïde est un **régulateur de la signalisation neuronale et du développement des neurones**. La principale cible, dans le cerveau, des endo- et des exo-cannabinoïdes (comme ceux présents dans la marijuana) est le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1R), l'un des récepteurs neuronaux couplés aux protéines G (RCPG) les plus abondants. Cependant, les effets moléculaires de l'activation de CB1R restent encore largement inconnus. En montrant que les principaux endo- et exo-cannabinoïdes – dont ceux présents dans le cannabis – déclenchent la contraction rapide et réversible des neurones (opérée par l'actomyosine), les chercheurs viennent justement d'identifier une nouvelle voie d'effecteur, en aval des CB1Rs neuronales.

Cette activation peut conduire à **un remodelage morphologique de large ampleur des neurones et à des modifications durables de leur schéma de croissance**, qui perturbe la façon dont ils se développent et s'interconnectent. Les chercheurs ont en effet montré que l'inhibition pharmacologique *in vivo* des CB1Rs au cours du développement du cerveau conduit à une croissance excessive des axones corticofuges. Ces résultats confirment que la contractilité des neurones, opérée par l'actomyosine via la médiation des CB1Rs, est nécessaire pour trouver le chemin axonal correct : c'est la preuve de **la pertinence physiologique**