



# Psychopharmacologie de la toxicomanie

modes d'action des drogues

Dr. S. Bartolami

Faculté des Sciences

INSERM U1051 Hôpital St Eloi Montpellier

2015



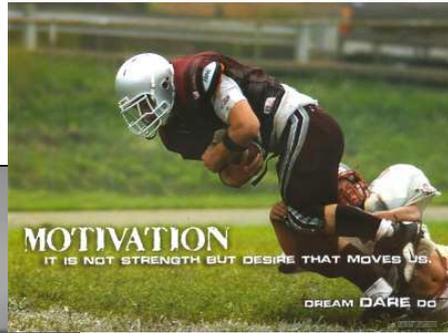
Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans (2011)

	Expérimentateurs	dont usagers dans l'année	dont réguliers	dont quotidiens
Alcool	44,4 M	41,3 M	8,8 M	5,0 M
Tabac	35,5 M	15,8 M	13,4 M	13,4 M
Cannabis	13,4 M	3,8 M	1,2 M	550 000
Cocaïne	1,5 M	400 000	//	//
Ecstasy	1,1 M	150 000	//	//
Héroïne	500 000	//	//	//

Note : Le nombre d'individus de 11-75 ans en 2010 est d'environ 49 millions.

Sources : Baromètre santé 2010 (INPES), ESCAPAD 2011 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HBSC 2010 (service médical du rectorat de Toulouse)

Usage régulier : (minimum) alcool 3 fois /semaine, tabac quotidien, cannabis 10 fois / mois



## Chapitre 1: Le système de la motivation et de l'aversion

### Le système cérébral de la motivation : Le circuit du renforcement ou de la récompense



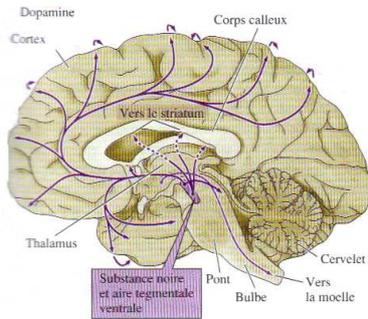
Réseau de structures nerveuses



Sensations agréables et désagréables

Actions bénéfiques / ~~Actions préjudiciables~~





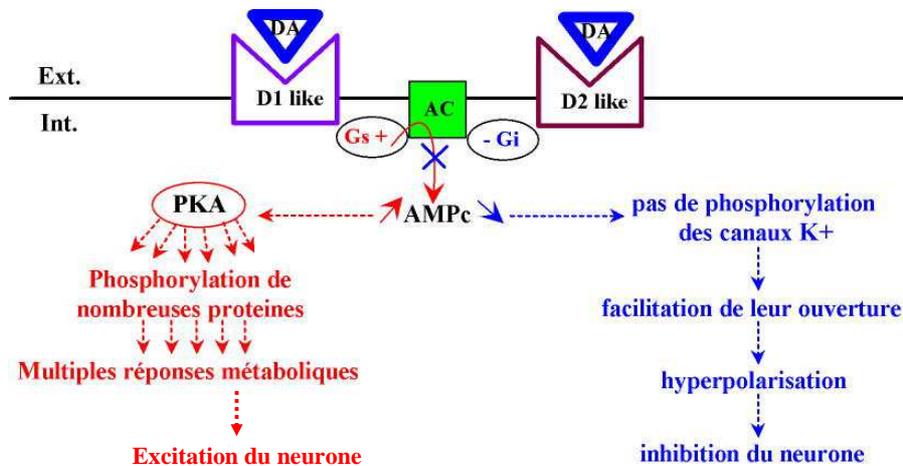
## *I – L'innervation dopaminergique cérébrale*

### 1) Les récepteurs de la dopamine

2 classes de récepteurs métabotropiques

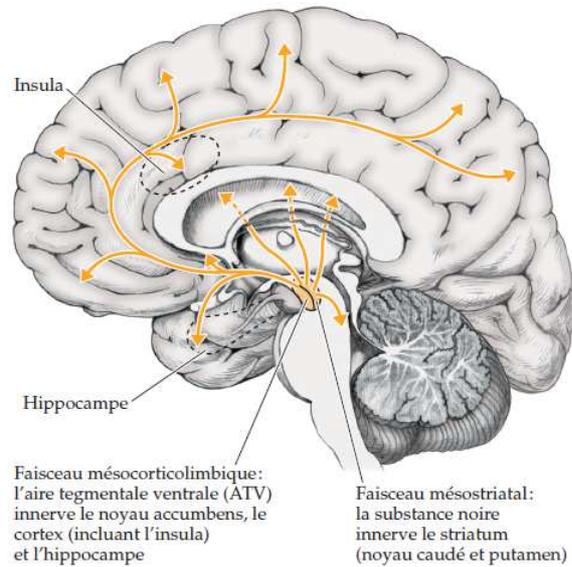
D1-like (D1 et D5) ↗ l'adénylate cyclase (AC)

D2-like (D2, D3, D4) ↘ l'adénylate cyclase (AC)



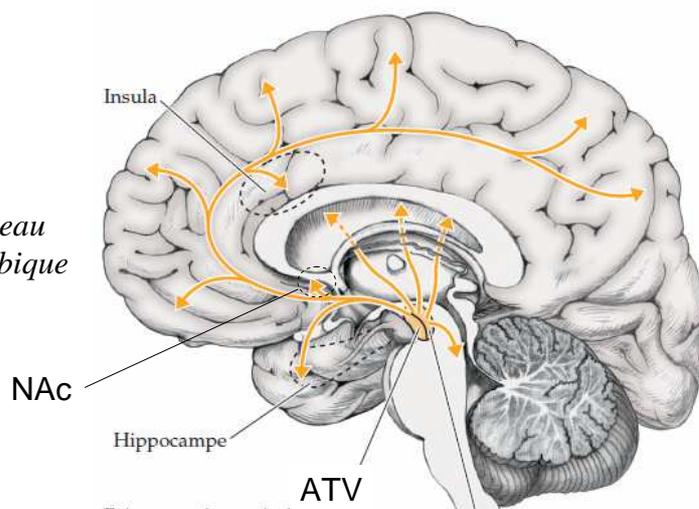
## 2) Le faisceau mésocorticolimbique

2 noyaux dopaminergiques  
du mésencéphale : la  
substance noire et l'aire  
tegmentale ventrale (ATV)



- ATV innerve:
  - surtout le cortex frontal (cognition et la motricité)
  - le système limbique (affectivité)
  - le **noyau accumbens NAc** (motivation et l'aversion)

Cet ensemble  
constitue le *faisceau  
mésocorticolimbique*



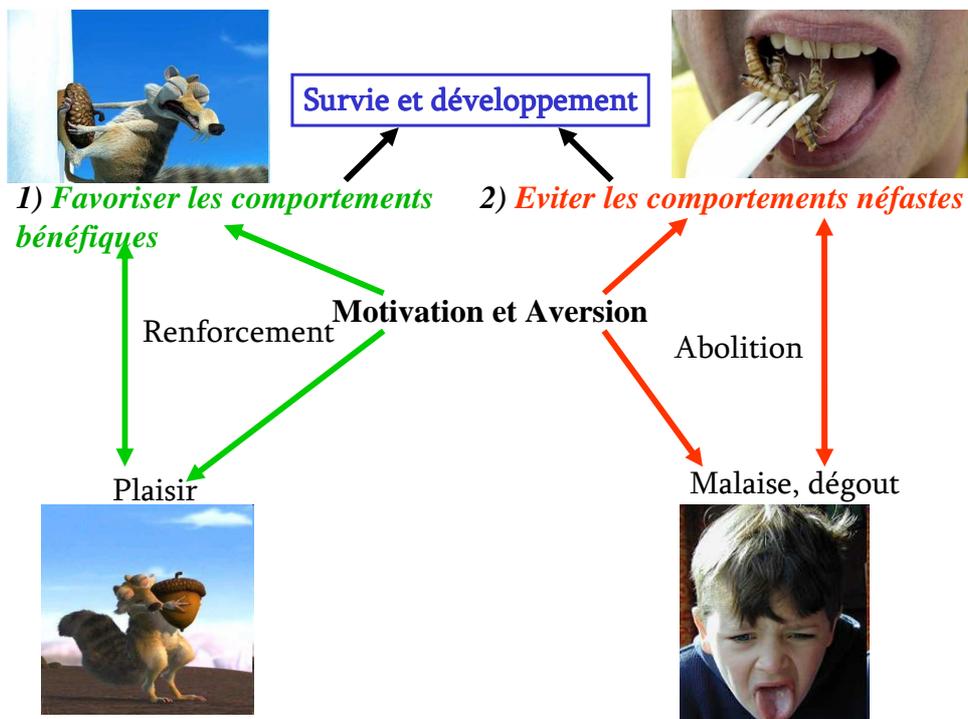
## II- Le circuit du renforcement ou de la récompense

L'innervation DAergique mésocorticolimbique contribue au circuit de la récompense/renforcement → très forte stimulation encéphalique  
→ éprouver du plaisir (action hédonique) lors de comportements essentiels à la survie de l'individu ou de l'espèce.

Le plaisir incite à réitérer le comportement : c'est le renforcement

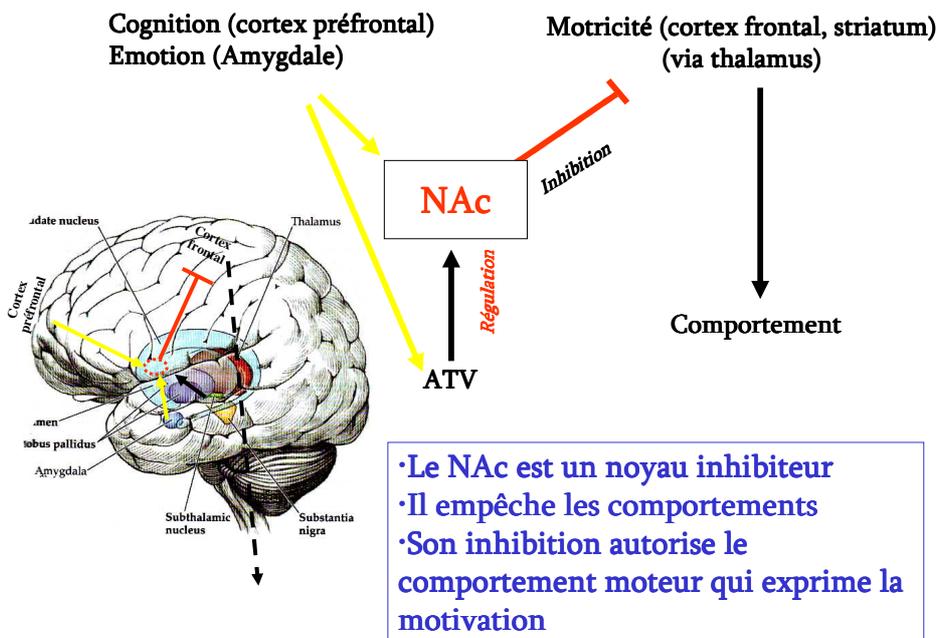
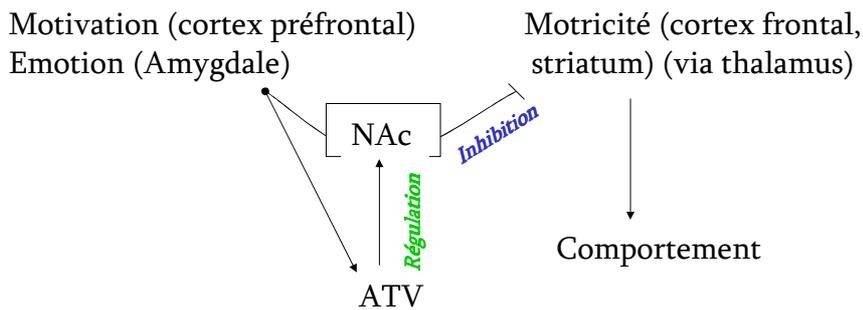
**Ce circuit de motivation est détourné par les drogues.**  
**Les drogues → plaisir → motive l'individu à adopter un comportement compulsif où l'usage de la drogue remplace les comportements de survie.**

**L'usage compulsif produit la dépendance → la toxicomanie est installée**

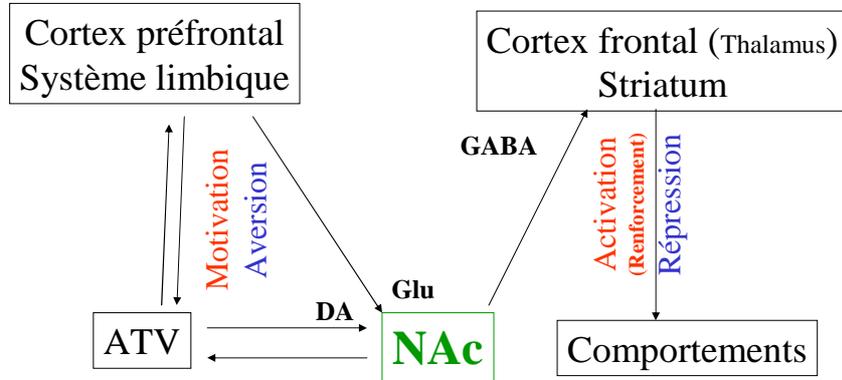


*Centres nerveux impliqués :*

- Cortex préfrontal : cognition de l'aversion et de la motivation
- Système limbique : émotions (amygdale) et mémorisation (hippocampe)
- Cortex frontal : ordonne et planifie (avec le striatum) le comportement moteur
- Le **noyau accumbens NAc**: interface entre émotion/motivation et le comportement
- L'**ATV** : régule l'activité du noyau accumbens



Représentation schématique de la régulation des comportements par le circuit de renforcement

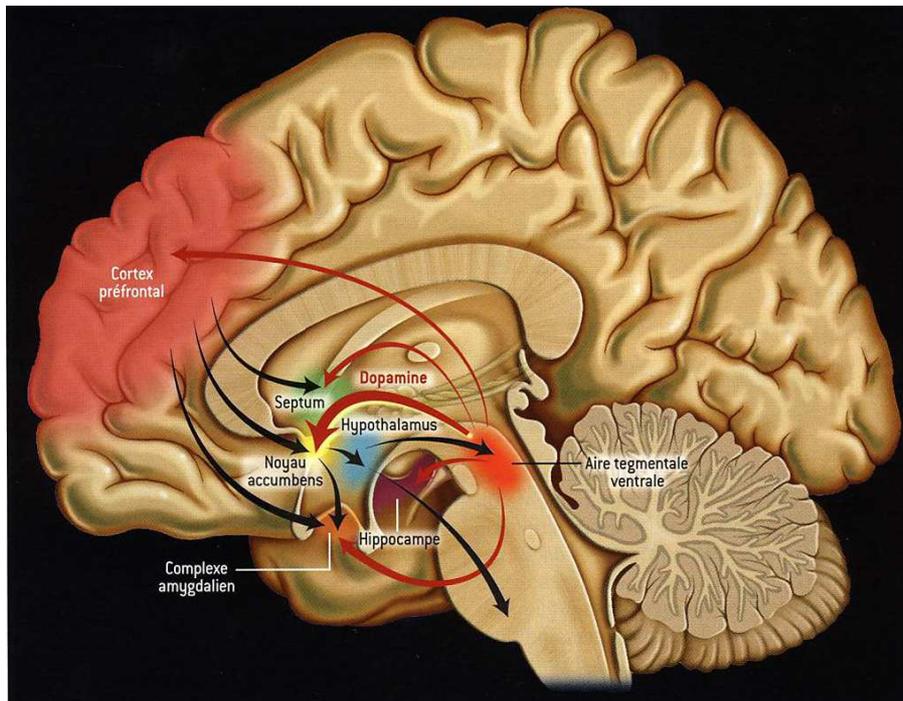


Motivation:

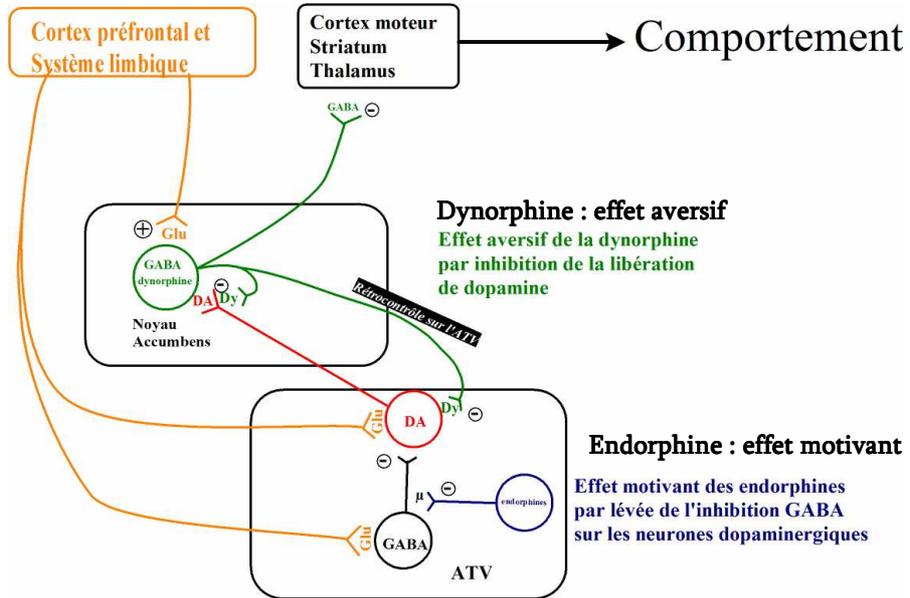
ATV ↗ DA dans le NAc = inhibition du NAc = activation/renforcement du comportement

Aversion:

ATV ↘ DA dans le NAc = activation du NAc = blocage du comportement



L'ATV est régulé en « interne » par le GABA et les opioïdes



## Chapitre 2: Dépendance et modes d'action des drogues

### I – Caractéristiques communes aux actions des drogues



### 1) Une cible commune : le circuit de récompense

Une drogue a une *action gratifiante* (*hédonique, stimulante, apaisante, euphorisante*), produit de la *tolérance* (accoutumance) et de la *dépendance* (addiction).



Modification de la neurotransmission dopaminergique **dans le NAc** par:

- (1) **accroissement libération DA** par les neurones de l'ATV
- (2) activation d'un système de **transduction inhibiteur** dans le NAc



**Inhibition des neurones inhibiteurs (GABA) du NAc**



Levée du frein exercé par le NAc sur le cortex moteur et le striatum

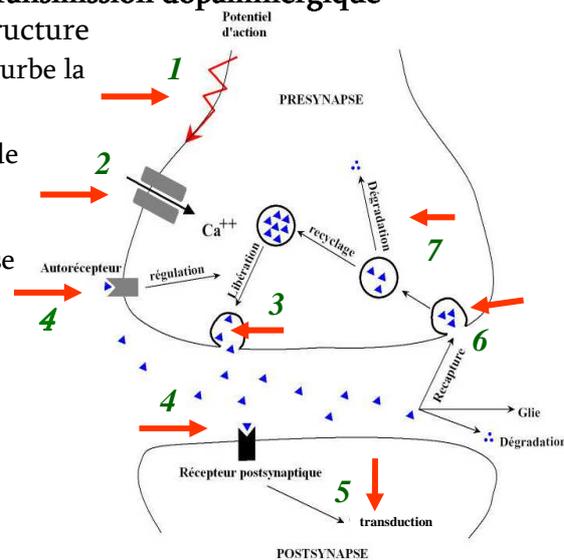


**Comportement toxicomaniaque autorisé** (malgré sa nature aversive)

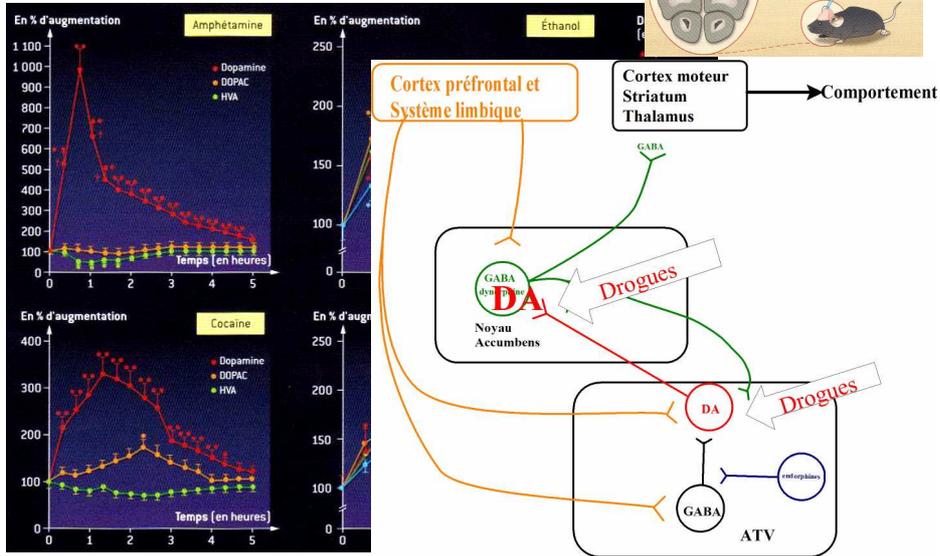
### Modification de la neurotransmission dopaminergique

Malgré une disparité de structure chimique, toute drogue perturbe la transmission synaptique

- s'oppose à la conduction de l'influx nerveux
- s'oppose à l'entrée de calcium dans la présynapse
- altère la libération des neurotransmetteurs
- agit sur les récepteurs
- agit sur les systèmes de transduction
- altère la recapture des neurotransmetteurs
- altère le métabolisme présynaptique

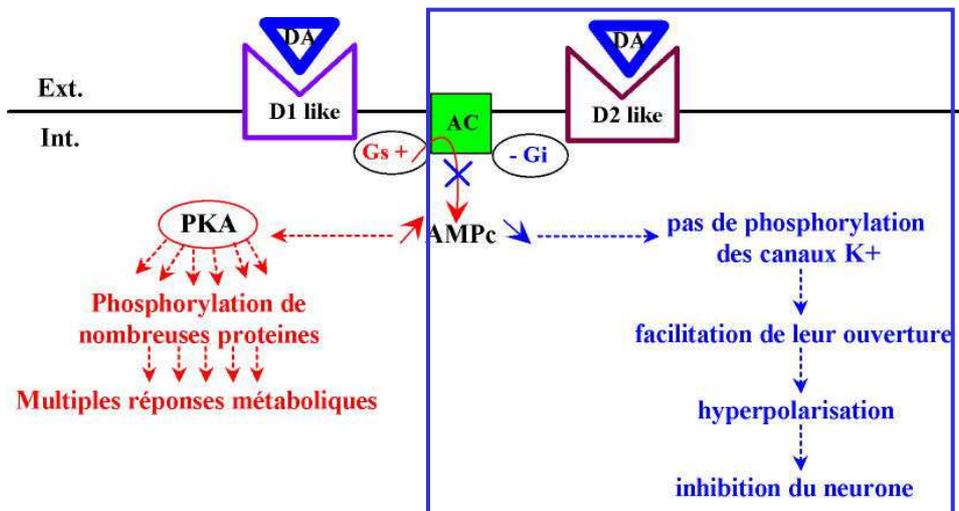


(1) ↗ libération de DA dans le NAc  
 phénomène commun pour : tabac, alcool,  
 cannabis, amphétamines, opiacés et cocaïne.

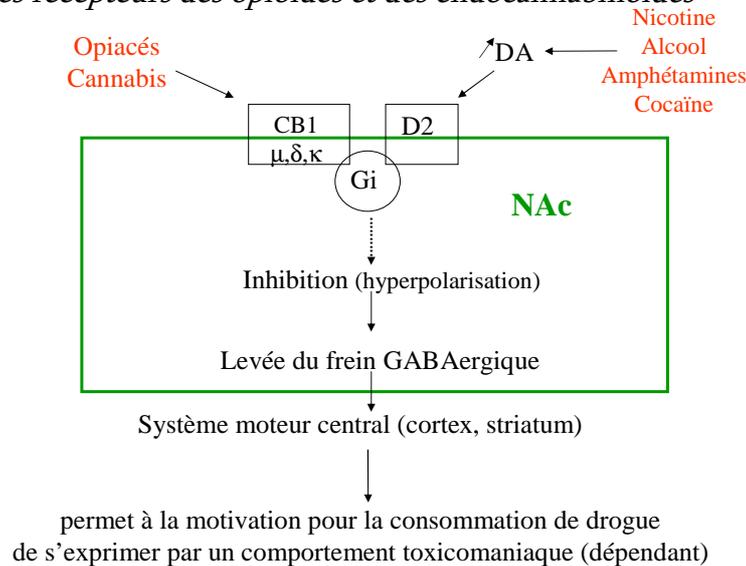


(2) Activation d'une transduction inhibitrice dans le NAc :

Inhibition de l'adénylate cyclase par son couplage avec la protéine Gi est favorisée par les drogues → inhibition neuronale



*Dans le NAc, Gi est activée par les récepteurs D2 et par les récepteurs des opioïdes et des endocannabinoïdes*



## 2) La dépendance ou addiction

S'installe avec la répétition des prises ou des comportements gratifiants (cyberdépendance, hyperactivité sexuelle, jeu pathologique, workaholisme, sports pratiqués avec excès)

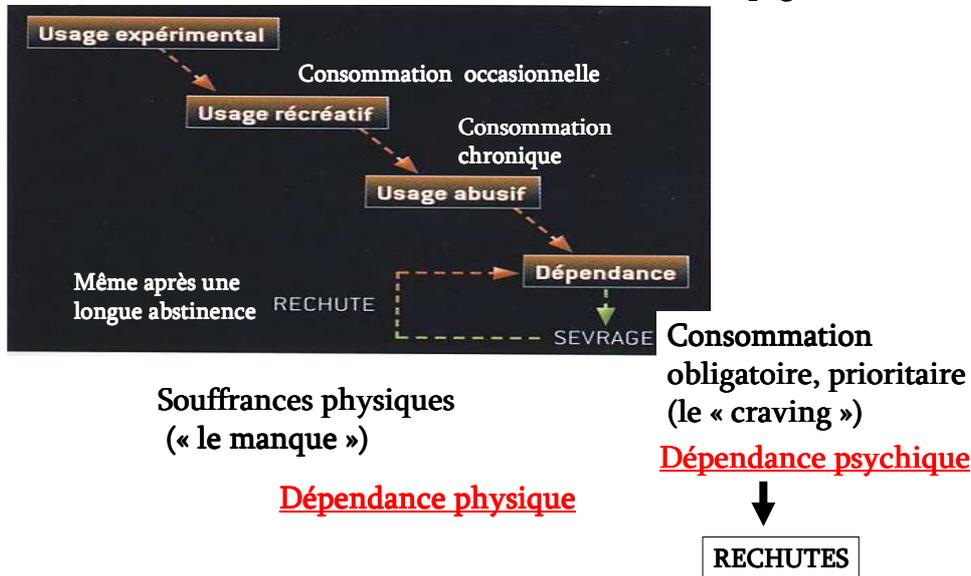


Mais la mortalité et la morbidité des addictions avec drogues (90 000 morts/an liés à alcool et tabac) >>> à celles des addictions sans drogues

Le plaisir de la première expérience n'est plus qu'un souvenir  
On se drogue alors que « pour ne pas être mal »

Consommation de la drogue devient un **besoin** impérieux > comportements physiologiques fondamentaux (nutrition, sexualité, vie sociale...)

Abus : recherche de bénéfice, pour se sentir plus performant (avec soi ou avec les autres). Arrêt de la consommation → un « moins-être » (sensation de vivre moins intensément, moins facilement). **Abus ≈ dopage**



### Composantes psychiques et physiques de la dépendance

**Dépendance physique** : nécessité de consommer de la drogue, si l'abstinence → *le syndrome de sevrage (manque)*.

Troubles somatiques (cardiovasculaires, digestifs, endocriniens, musculaires, cutanés...) douleurs physiques = dysfonctionnement physiologiques induits par la toxicomanie et révélés par l'abstinence

**Dépendance psychique** : le « craving »: envie très puissante de se droguer, associée à une forte stimulation corticale par **le système de renforcement/récompense**, des obsessions de consommer de la drogue.

Dysphorie (état émotionnel négatif, anxiété, déprime)

*Dépendance psychique est la cause de nombreuses rechutes dans la toxicomanie, même chez des sujets sevrés depuis des années.*

### 3) La tolérance ou accoutumance: la réponse de défense de l'organisme

Les drogues ↗ directement ou indirectement la stimulation des récepteurs

**Tolérance : processus physiologique → maintenir l'homéostasie cérébrale en conservant la neurotransmission normale malgré une activation anormale des récepteurs**

Deux types de tolérance :  
Métabolique et fonctionnelle

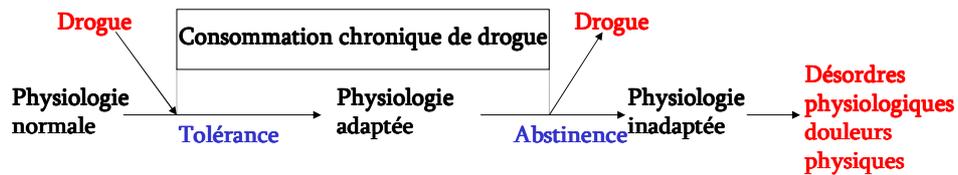


**tolérance métabolique** : les organes chargés du métabolisme (ex: le foie) accroissent leur efficacité à dégrader la drogue, avant qu'elle n'endommage le cerveau

**tolérance fonctionnelle** est réalisée par la régulation des récepteurs synaptiques

- ↘ nombre de récepteurs
  - ↳ ↘ efficacité de la drogue
  - ↳ ↗ dose pour obtenir le même effet
  - ↳ ↗ risque overdose
  - ↳ Entrée dans consommation abusive
  - ↳ **dépendance**

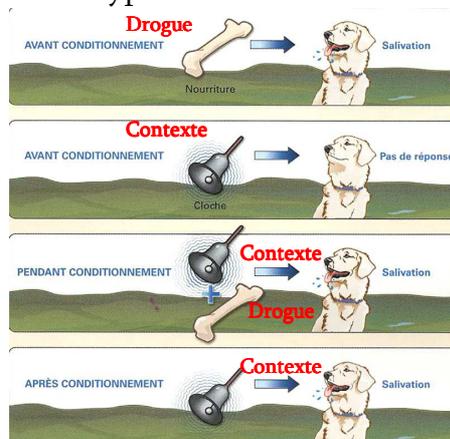
La tolérance produit des adaptations physiologiques pour résister aux drogues → «anormales» lors de l'abstinence → symptômes physiques du manque



#### 4) Conditionnement environnemental: révélateur de la dépendance psychique

Processus de **conditionnement** assimile l'environnement/le contexte, où la drogue est consommée, à la drogue elle-même.

Apprentissage inconscient de type Pavlovien



**excessivement stable et durable**

Activation du circuit de renforcement

Pas d'activation

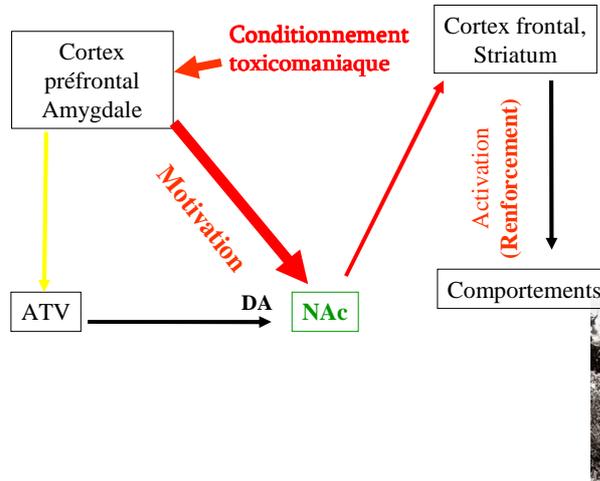
**conditionnement environnemental**

Activation du circuit de renforcement

Sans drogue, le contexte seul active le circuit de renforcement, ravive la motivation se droguer et fait éprouver le manque



le conditionnement accroît l'impact du cortex préfrontal et l'amygdale sur le NAc



### 5) La récidence

Manque + conditionnement environnemental : état de stress

→ Rechute

Risque de récidence perdurent des années après le sevrage

Les drogues ont gravé la dépendance dans le cerveau

La dépendance demeure dans un état dormant mais réactivable

→ des changements en profondeur dans les réseaux neuronaux

c. a. d. une *plasticité cérébrale* basée sur :

Modifications de l'expression génique, de la morphologie des neurones et des synapses.

Cette plasticité cérébrale permet:

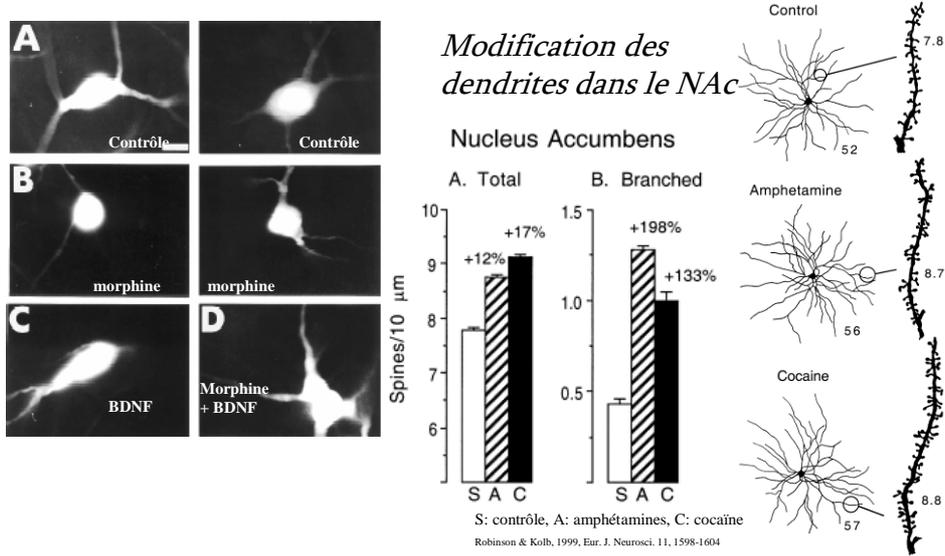
(i) d'acquérir des comportements toxicomaniaques compulsifs

(ii) de les mettre sous silence au long cours

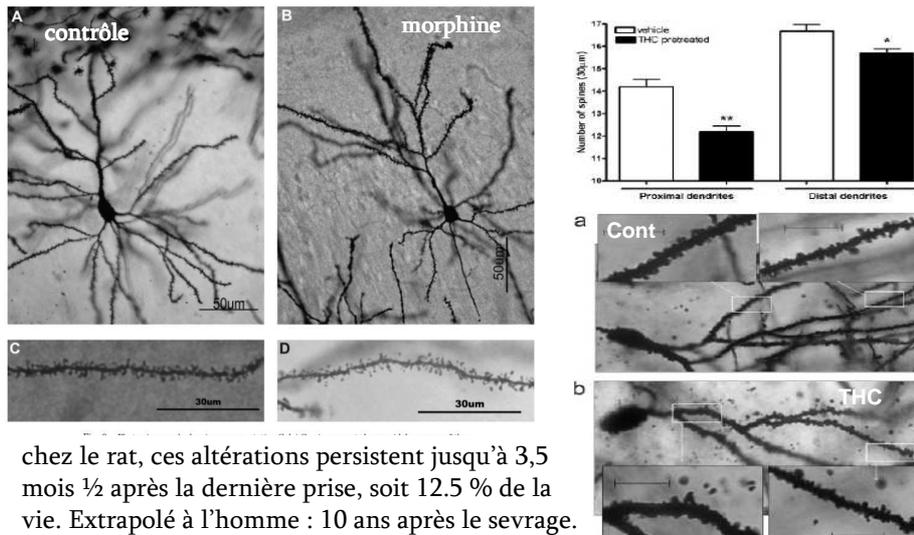
(iii) de les réactiver sous l'effet de signaux environnementaux

## Exemples de Modifications de l'architecture neuronale

### *Atrophie des neurones de l'ATV*



•Cannabis, morphine, amphétamines, cocaïne et nicotine modifient la densité d'épines dendritiques *dans le NAc et le cortex préfrontal*.



chez le rat, ces altérations persistent jusqu'à 3,5 mois ½ après la dernière prise, soit 12,5 % de la vie. Extrapolé à l'homme : 10 ans après le sevrage. *Rem.*: le conditionnement environnemental est fonctionnel pendant de nombreuses années.

## 6) Les facteurs de vulnérabilités

**Biologiques : sexe (♂ ≥ ♀), l'hérédité (famille alcoolique, idem cocaïne et opiacés) (version particulière transporteur 5HT)**

**Familiaux : parents impliqués dans leur rôle ↗ risques  
parents défaillants ↗ risques  
dissolution familiale idem  
frère ou sœur antisocial(e) idem**

**Personnels : agressivité, self-control défaillant ↗ risques  
maturité, bon niveau d'éducation ↗ risques**

**Environnement : abus de drogue par les pairs ↗↗ risques**

## 7) Dimorphisme sexuel de l'addiction

**Effets subjectifs des drogues sont identiques chez ♂ et ♀**

**Prévalence toxicomanie ♂ ≥ ♀**

Tableau 1 - Sex Ratio<sup>1</sup> des niveaux d'usage de produits en 2010 (adultes) et en 2011 (jeunes)

	Adultes de 18-75 ans		Jeunes de 17 ans
Usage quotidien de tabac	1,2*	Usage quotidien de tabac	1,1*
Usage quotidien d'alcool	3,1*	Usage régulier d'alcool	2,7*
Usage dans l'année de cannabis <sup>2</sup>	2,5*	Usage régulier de cannabis	2,8*
Expérimentation de cocaïne <sup>2</sup>	2,5*	Expérimentation de cocaïne	1,2*
Usage dans l'année de médicaments psychotropes	0,5*	Usage dans l'année de médicaments psychotropes	0,5*

Sources : Baromètre Santé 2010, INPES. Escapad 2011, OFDT

*Sex ratio : % ♂ addicts / % ♀ addictes*

Consommations régulières d'alcool et de cannabis et quotidiennes de tabac suivant l'âge et le sexe parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans (en %)

	Ensemble	18-25 ans	26-44 ans	45-64 ans	Hommes	Femmes
Alcool	33	39	39	25	36,5	29,9
Tabac	17	10	12	24	25,9	8,5
Cannabis	2,2	6,4	2,5	0,3	3,4	0,9

Source : Baromètre santé 2010, INPES, exploitation OFDT

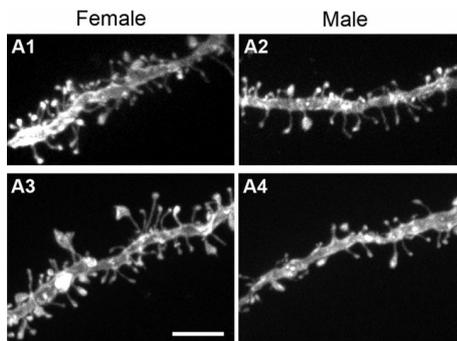
♀ > ♂

Sombrent dans la dépendance plus vite que ♂  
Rechutent après sevrage plus facilement que ♂  
Consomment, lors de la rechute, de plus grd qté de drogue que ♂  
Addiction plus forte (en clinique) que ♂  
Symptômes de manque plus intenses que ♂  
Comorbidité avec troubles mentaux plus forte que ♂

*Impacts des hormones ovariennes sur le circuit de la récompense:*  
% DA libérée dans le NAc fluctue avec le cycle ovarien c/o la ratte.  
(↗ lorsque ↗ œstrogènes)

Effets subjectifs ↗ pendant phase folliculaire (↗ œstrogènes)  
« « ↘ « « lutéale (↗ progestérone)

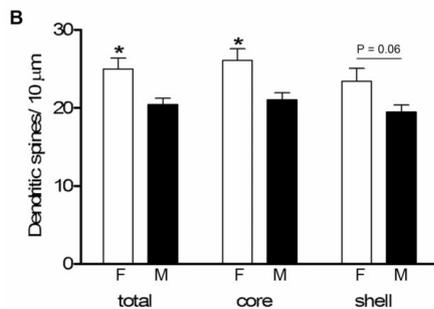
Œstrogènes potentialisent les effets des amphétamines et cocaïne sur l'ATV



*Dimorphisme sexuel dans le circuit de la récompense :*

L'ATV ♀ contient plus de neurones DAergiques que l'ATV ♂

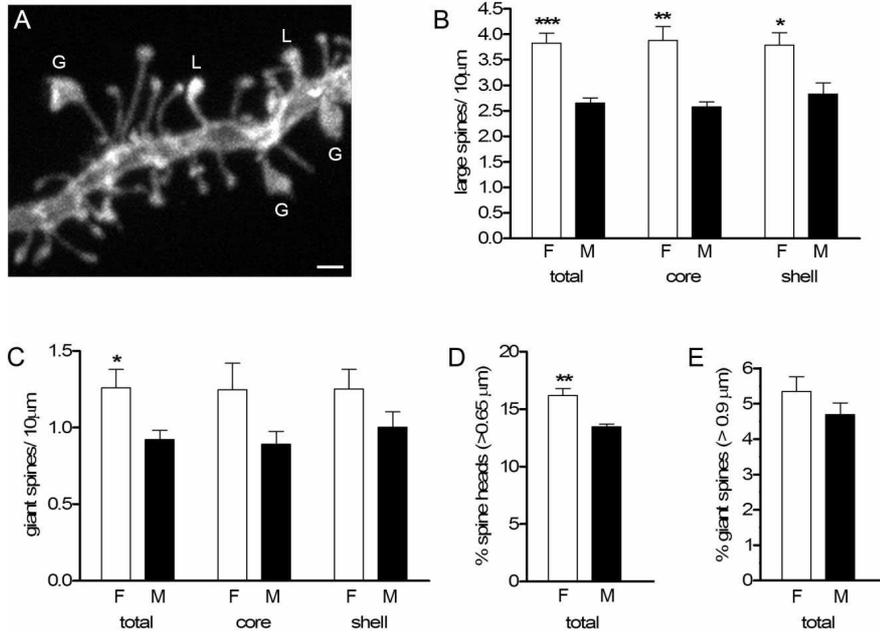
Les neurones du NAc ♀ portent plus d'épines dendritiques que ceux du NAc ♂



The Journal of Comparative Neurology Research in Systems Neuroscience 518:1330-1348 (2010)

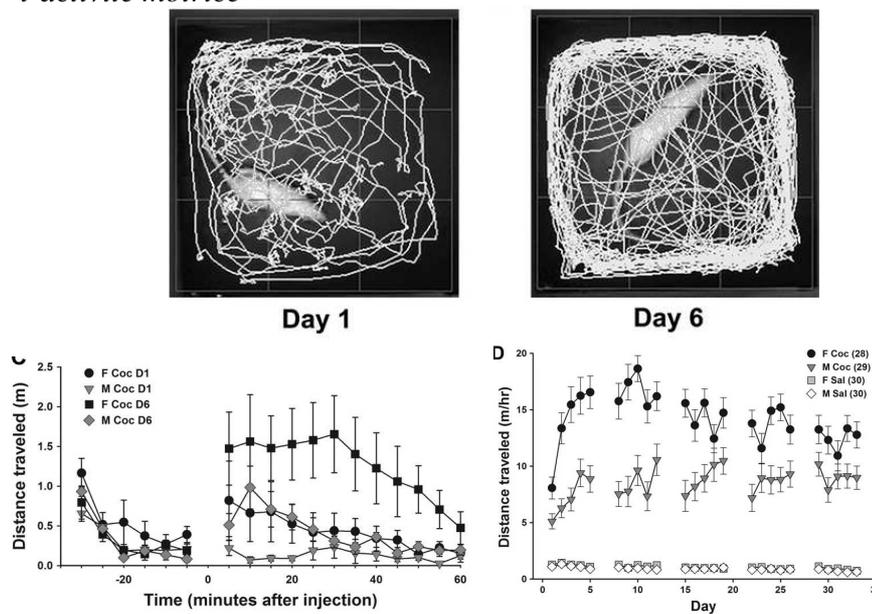
↓  
*Le circuit de la récompense serait plus dense chez ♀ que chez ♂*

**Chez la ♀ il y a plus de grosses épines dendritiques dans le NAc que chez le ♂**



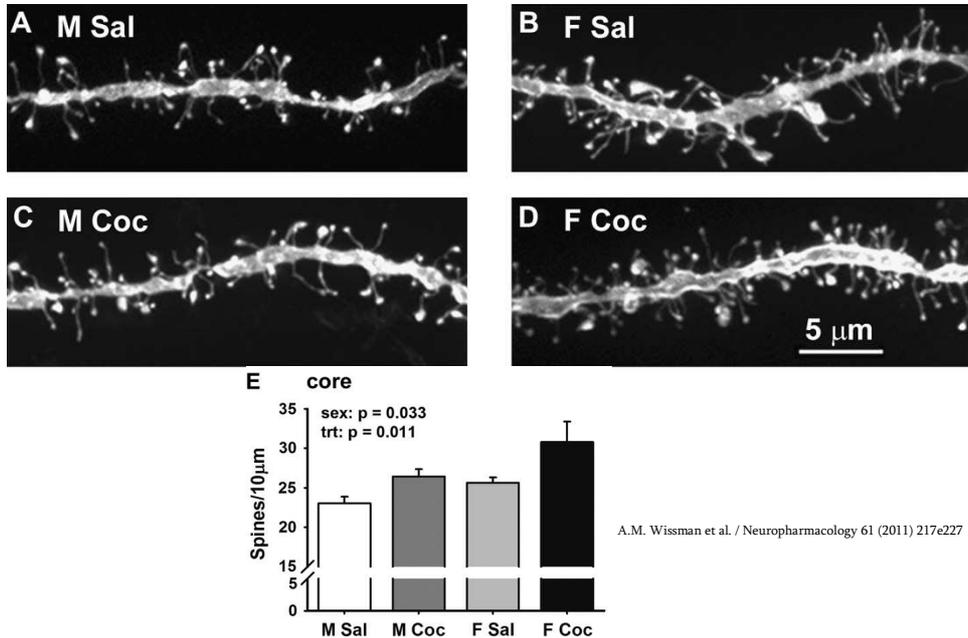
The Journal of Comparative Neurology Research in Systems Neuroscience 518:1330-1348 (2010)

**« Œstrogènes potentialisent les effets des amphétamines et cocaïne sur l'ATV »  
Les réponses à la cocaïne sont > chez la ♀ que chez le ♂: expl sur l'activité motrice**



A.M. Wisman et al. / Neuropharmacology 61 (2011) 217e227

Réactivité à la cocaïne des ♀ > ♂ : corrélation avec ↗ de la densité des épines dendritiques dans le NAc ♀ > ♂, sous l'effet de la cocaïne.

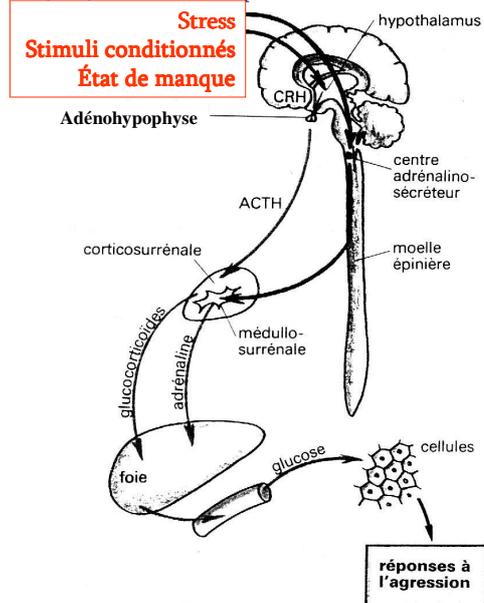


- « ♀ sombrent dans la dépendance plus vite que ♂ »
- « ♀ rechutent après sevrage plus facilement que ♂ »
- « ♀ ont des symptômes de manque plus intenses que ♂ »

**Le stress provoque une réponse de l'axe HH cortico-surrénalien**

- qui favorise l'entrée dans la dépendance
- réponse qui est activée par le rappel contextuel (conditionnement environnemental)
- réponse qui est activée par le manque

**Les ♀ sécrètent plus vite et plus d'ACTH et de cortisol que ♂ en réponse à un stress**



Sinha, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1141: 105-130 (2008).  
Rivier, Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 64, No. 4, pp. 739-751, 1999

Donc la plus forte activation de l'axe HH chez ♀ contribuerait à :

- « ♀ sombrent dans la dépendance plus vite que ♂ » par la réponse rapide au stress
- « ♀ rechutent après sevrage plus facilement que ♂ » par l'effet du conditionnement environnemental (stimuli assimilé à la drogue activent la réponse de l'axe HH) initiateur d'une importante réponse de stress
- « ♀ ont des symptômes de manque plus intenses que ♂ » par une activation accrue des organes par le SNA et le SNE

## II- LE TABAC

20% de la mortalité (70 000 morts/an en France; 4 millions dans le monde).



### CANCERS, MALADIES CARDIOVASCULAIRES et RESPIRATOIRES



Malformations congénitales

Graves insuffisances néonatales



- La nicotine provoque de la tolérance très rapidement,
- de la dépendance tant psychique que physique
- et un conditionnement environnemental.
- Atteint le sang en 8 sec.  $\frac{1}{2}$  vie 2 heures = le fumeur régulier maintient un fort % sanguin de nicotine
- 



### 1) Mode d'action cellulaire de la nicotine

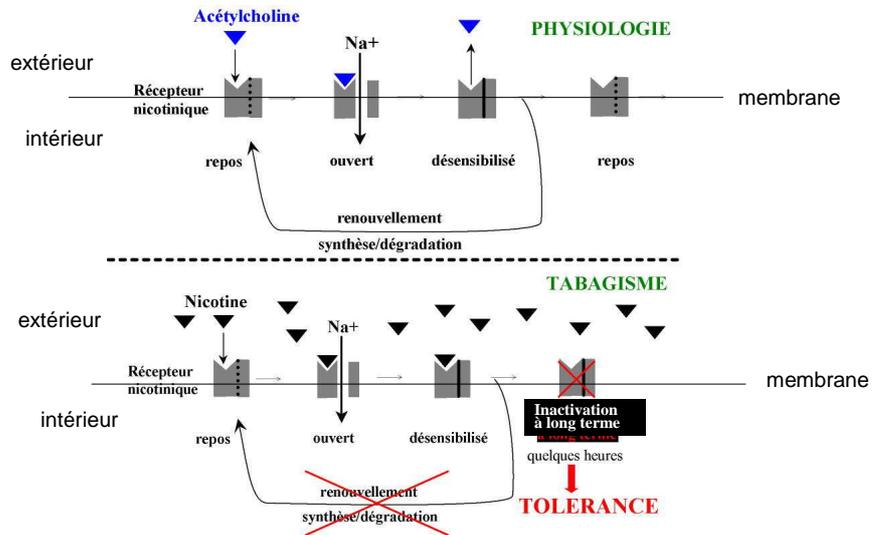
Se fixe sur récepteur nicotinique à la place de l'acétylcholine (Ach)

- ↳ Entrée de Na<sup>+</sup>, dépolarisation, normalement suivie d'une phase de désensibilisation qui **se transforme sous l'effet de la nicotine en inactivation à long terme**



- ↳ **Tolérance très rapide**  
D'une prise sur l'autre, < 1heure

### Le cycle de fonctionnement du récepteur nicotinique cérébra



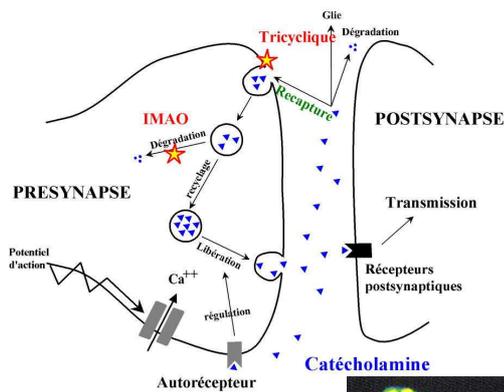
## 2) Effet psychostimulant

-La nicotine affecte toute l'innervation ACh, donc une très grande partie de l'encéphale dotée de récepteurs nicotiniques.

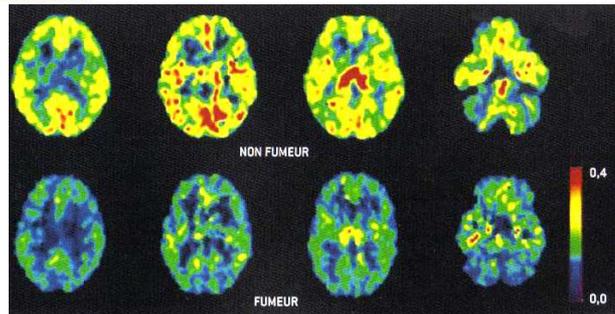
-Acétaldéhyde, harmane et norharmane, constituants du tabac, active l'innervation catécholaminergique (NA et DA) en inhibant la monoamine oxydase (MAO)

↳ Blocage de la dégradation des NT

↳ Renforcement de la neurotransmission

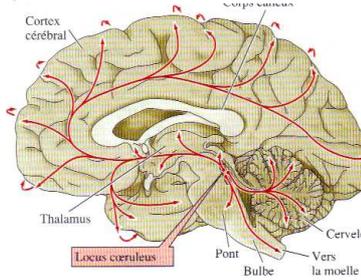


Activité de la MAO

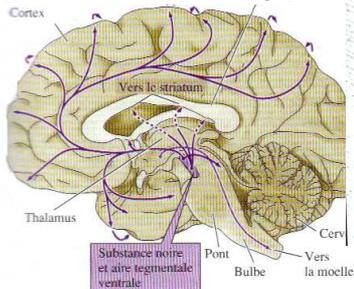


L'effet psychostimulant résulte de l'activation des systèmes cholinergiques et des systèmes catécholaminergiques

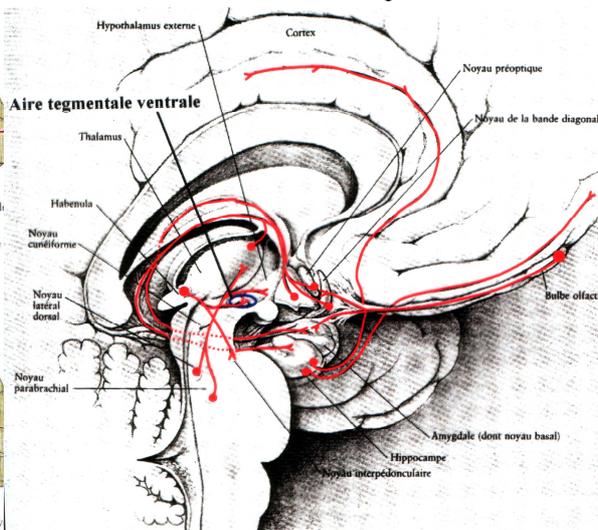
Innervation noradrénergique



Innervation dopaminergique



INNERVATION CHOLINERGIQUE CEREBRALE



### 3) Tolérance et dépendance

- L'action sur le circuit de renforcement provoque le plaisir et la *dépendance* physique et psychique forte



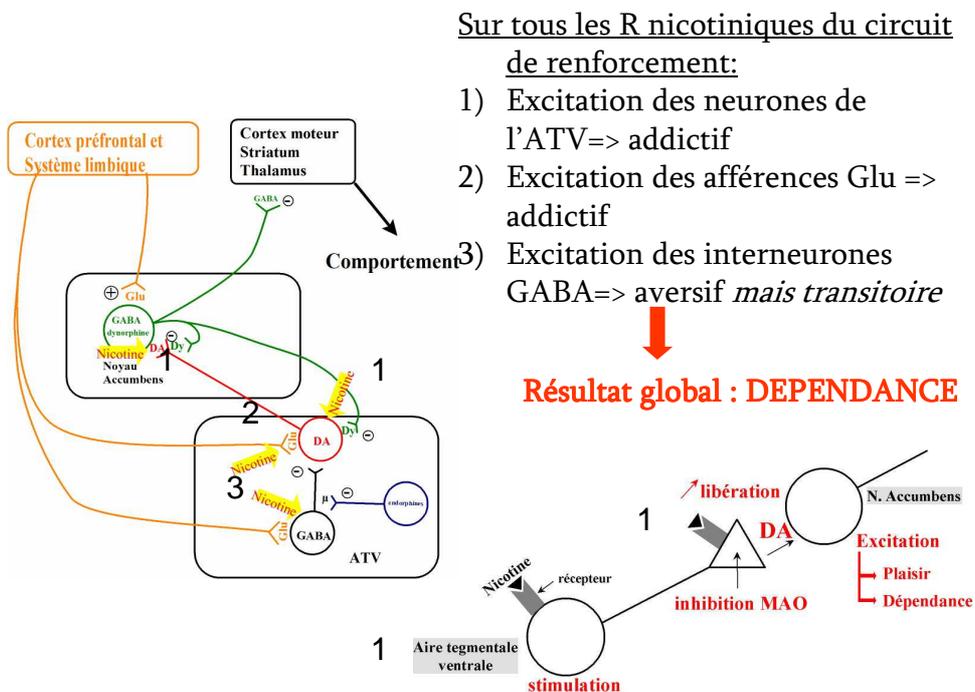
Dans l'ATV:

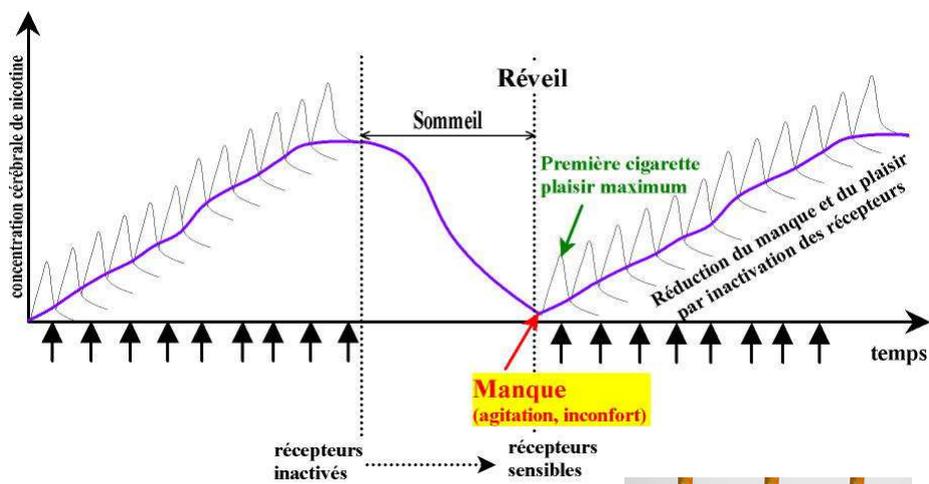
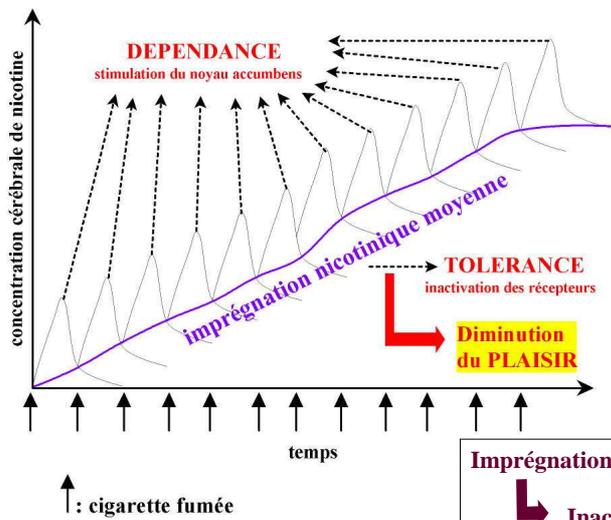
1. la nicotine stimule les somas des neurones dopaminergiques,
2. agit sur la présynapse en stimulant la libération de la DA
3. inhibition de la MAO et renforcement la neurotransmission DA

**2 Effets sur R nicotinique et sur MAO se potentialisent → addiction accrue**

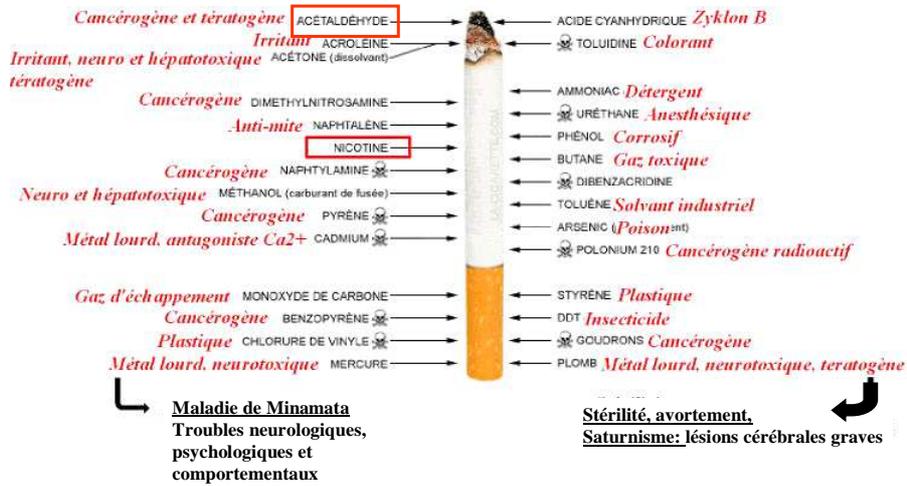
- l'exposition nicotinique prolongée induit la tolérance.

La nicotine induit un conditionnement environnemental, l'envie de fumer réapparaît chez un ex-fumeur longtemps après le sevrage.





**Il n'y a pas que la nicotine dans le tabac !**



**III- L'ALCOOL (éthanol)**

**Ses effets**

- < 0,5g/l euphorie, levée d'inhibition sociale, Δ pression artérielle
- > 0,5g/l perturbations motrices (ataxie), troubles du jugement et cognitif
- > 1,5g/l amnésie, sédation
- 3 g/l détresse respiratoire, cardiaque, coma, mort.



Lésions cardiaques, pancréatiques et hépatiques (cirrhose), dégénérescence cérébrale (delirium tremens) pancréatites, hémorragies digestives (80% †)

49000 morts/an en France + accidents de la route 30% (900 † 2011)

Au niveau moléculaire:

Agit sur les systèmes de neurotransmission :

- GABA,
- Glutamate
- sérotonine
- et des canaux  $\text{Ca}^{2+}$

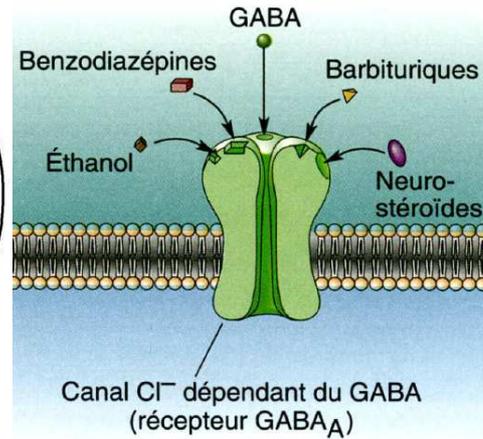
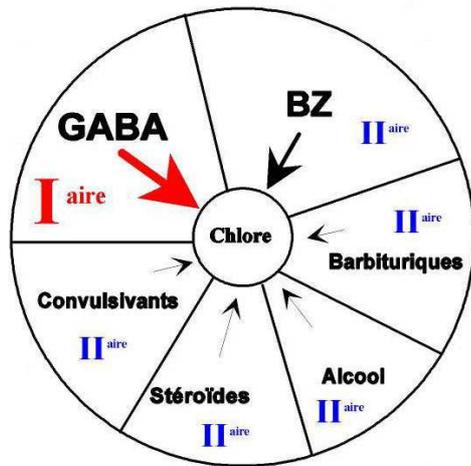
} L'impact de l'alcool  
affecte une multitude  
de structures du  
cerveau

### 1) L'alcool et le GABA

- L'alcool potentialise l'inhibition gabaergique (action sur R GABA-A) → effets variant avec le type de neurone concerné. Ex: sur le cervelet = trouble moteur

- Mais la **suractivité des récepteurs** => **leur désactivation dans le circuit de récompense** => levée d'inhibition = dépendance

3 g/l hyperpolarisation extrême → paralysie neuronale particulièrement grave sur les centres respiratoires bulbaire → asphyxie



## 2) L'alcool et la neurotransmission glutamatergique

- L'alcool inhibe le système glutamatergique (glu) → bloque le récepteur NMDA

**Normalement:** récepteur NMDA ionotropique → entrée de  $Ca^{2+}$  qui modifie à long terme le fonctionnement neuronal (ex: plasticité synaptique nécessaire à la mémoire)

**un excès de  $Ca^{2+}$  est neurotoxique**

*Conséquences du blocage des récepteurs NMDA par l'alcool :*

Dans le LC → euphorie

Dans le NAc → dépendance

Dans l'hippocampe → amnésie et déficits cognitifs

### 3) L'alcool et les canaux calciques

-l'alcool bloque les canaux calciques

- ↳ **Dépression globale de la neurotransmission**  
car tous les neurones possèdent des canaux  $\text{Ca}^{2+}$   
nécessaires à la libération des NT

### 4) L'alcool et la sérotonine (5HT)

-l'alcool est un agoniste des récepteurs 5HT3

- ↳ **Dépolarisation par entrée de  $\text{Na}^+$**   
Au niveau corticolimbique → euphorie et  
effets délétères sur les fonctions cognitives et  
mnésiques.  
Au niveau du X<sup>e</sup> nerf crânien (nerf vague) →  
nausée et vomissements

### 5) Tolérance et dépendance

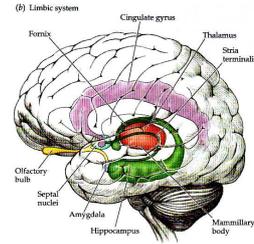
#### La Tolérance.

- ↗ **Dégradation hépatique** (tolérance métabolique)
- **Désensibilisation des récepteurs GABA-A (cortex et cervelet)** (tolérance fonctionnelle)
- ↗ **nombre récepteurs NMDA** (tolérance fonctionnelle)
- ↗ **nombre canaux  $\text{Ca}^{2+}$**  (tolérance fonctionnelle)

**Ces adaptations réduisent l'impact de l'alcool sur le SNC**

→ l'alcoolique ↗ consommation





## 6) Les amnésies alcooliques

### Lacune ou ictus mnésique

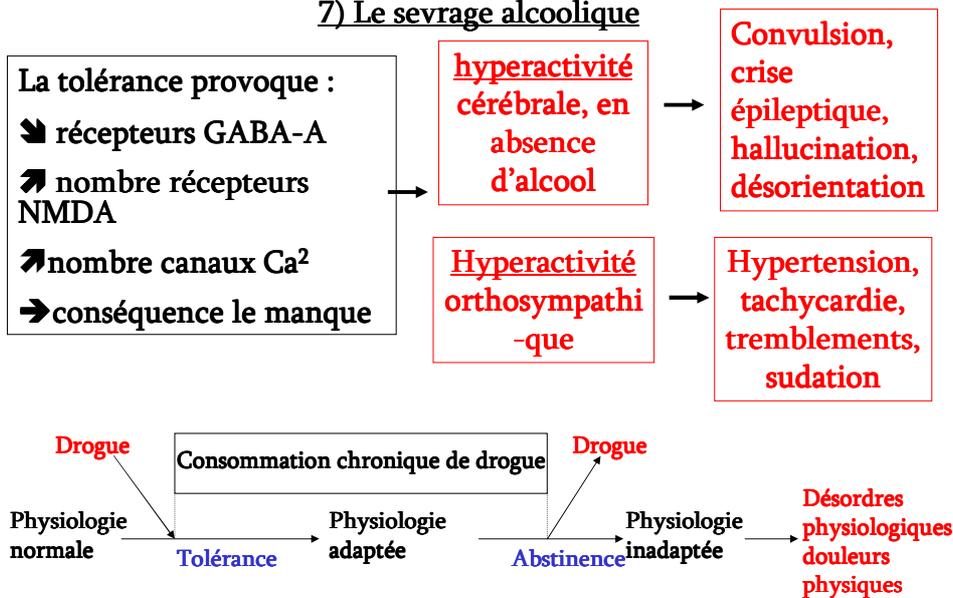
Bénigne, à la suite d'intoxications aiguës et massives (binge drinking), réversibles

### Le syndrome de Korsakoff

Éthylisme chronique, amnésie grave permanente due à une lésion cérébrale étendue (cortex frontal, gyrus cingulaire, SL)

Amnésie antérograde (oubli au fur et à mesure) + désorientation spatio-temporelle + illusion mnésique (fausse reconnaissance, fabulation)

## 7) Le sevrage alcoolique



### Neurotoxicité éthylique durant le sevrage

l'abstinence → disparition du blocage par l'alcool des récepteurs NMDA et des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  → entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les neurones  
*d'autant plus massive que la tolérance a provoqué.*

- ↳ 

↗ nbr récepteurs NMDA
↗ nbr canaux $\text{Ca}^{2+}$

**un excès de  $\text{Ca}^{2+}$  est neurotoxique**

↳ **Mort neuronale aggravant les dégâts de l'alcoolisme dans le cortex, le thalamus et le cervelet (lésions irrémédiables)**

Dans les cas extrêmes, la détérioration neuronale atteint des "sommets", le syndrome de manque devient paroxysmique

↳ **DELIRIUM TREMENS**

**Symptômes cognitifs** : Confusion extrême, délire, agitation, hallucinations effrayantes. Le patient n'a pas conscience d'être halluciné.

**Symptômes somatiques** : fièvre, tremblements, hypertension, sudation importante → déshydratation → **urgence clinique** (20% † chez délirants)



## 8) Le syndrome d'alcoolisation fœtal

7000 cas/an en France



En début de grossesse, la maturation du placenta est perturbée par l'alcool, l'embryon meurt par défaut d'apport sanguin et nutritif

Danger du «binge drinking »

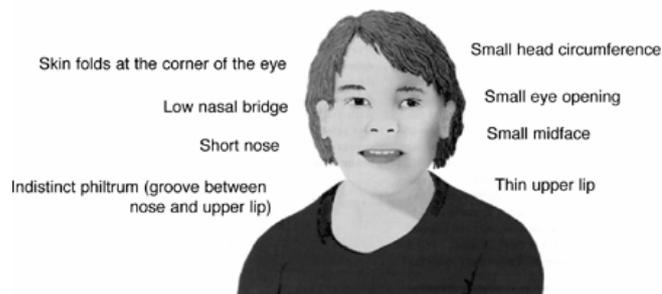


(Plus tard) L'alcool **franchit le placenta**, entre dans le liquide amniotique que le fœtus déglutit=> alcoolisation => une **intoxication très grave**.

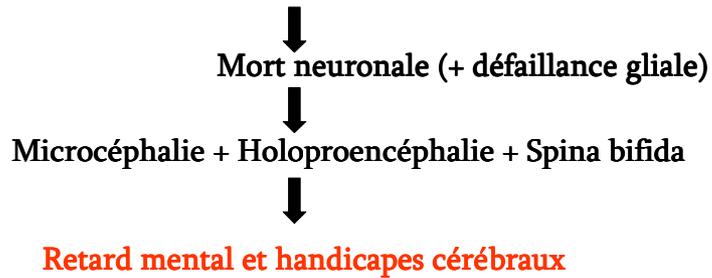
Tout au long de la grossesse, effets tératogènes :

- retard de croissance irrémédiable => nanisme
- dysmorphies des membres et crânio-faciale
- cardiopathies
- **microcéphalie** => retard mental, déficits cognitifs sensoriels et sociaux

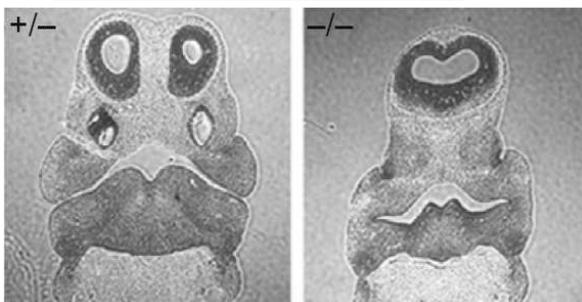
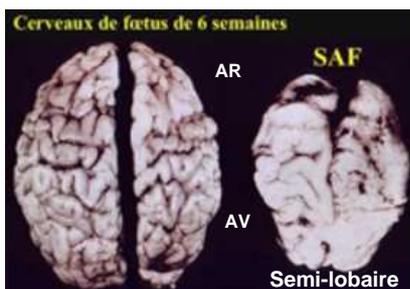
Syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF)

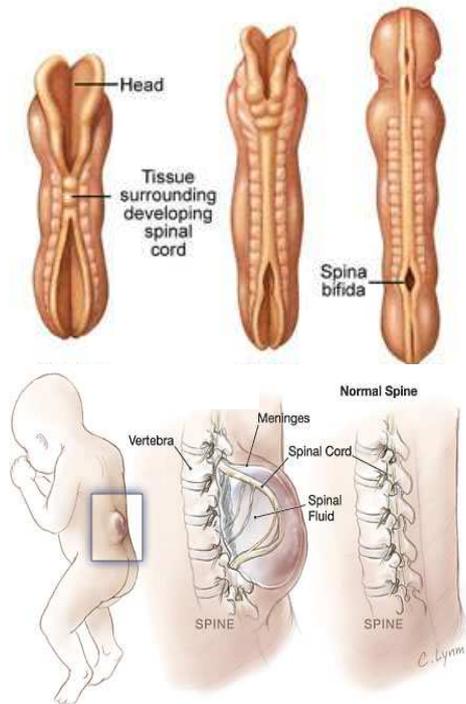


**La microcéphalie** résulte de perturbations profondes affectant les principaux évènements du développement cellulaire : les mitoses, la différenciation, la migration neuronale et gliale, la synaptogenèse et la fonction gliale (=> pas de soutien trophique pour les neurones et anomalie de la substance blanche)



→ Holoprocéphalie (pas de séparation des hémisphères cérébraux, pas de corps calleux, dysmorphies faciales (cyclopième))





**Spina bifida** (absence de fermeture du tube neural)



**Myéloméningocèle** (hernie de la moelle et des méninges)



Paralysies et handicaps de gravité variable

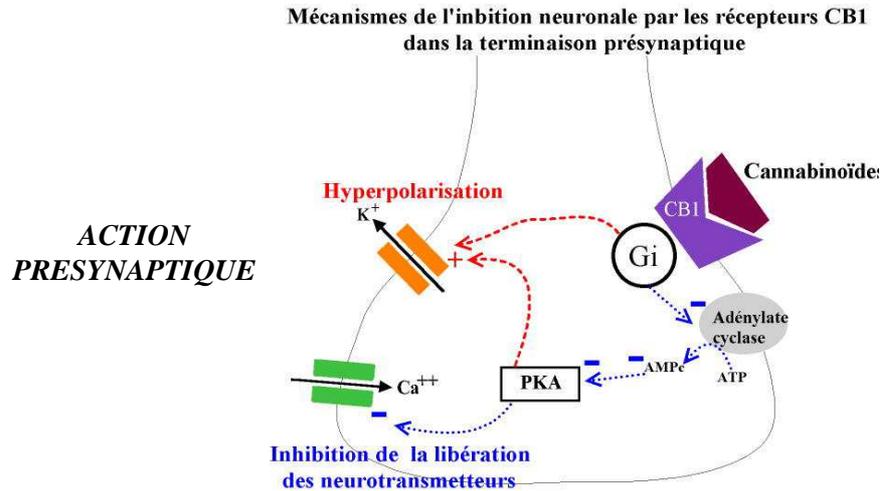
## IV- LE CANNABIS

### 1) Les endocannabinoïdes

- **Substances endogènes, structure chimique proche du THC** ( $\Delta^9$  tétrahydrocannabinol).
- **Présents à fortes [ ] dans le cortex et le noyau accumbens** (et la vascularisation cérébrale)
- **Modulent le fonctionnement des autres systèmes de neurotransmission**
- **Agissent sur récepteurs métabotropiques CB1**

**Les récepteurs CB1 : inhibent l'adénylate cyclase (AC)**

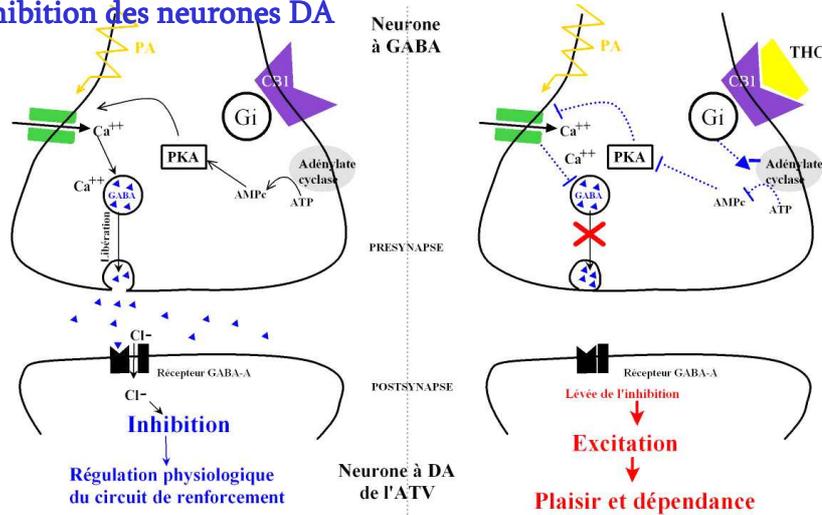
- ↳ ① Inhibition des canaux Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendants
  - ↳ Inhibition de la libération des NT
- ↳ ② ↗ ouverture canaux K<sup>+</sup>
  - ↳ Hyperpolarisation inhibant la conduction de l'influx



**2) Les impacts neurologiques du THC**

Euphorie, sédation, analgésie, ↗ appétit, asthénie, ↘ motricité, ↘ concentration, performance cognitive et mémoire.

**Fixation sur CB1 des neurones GABAergiques de l'ATV : désinhibition des neurones DA**



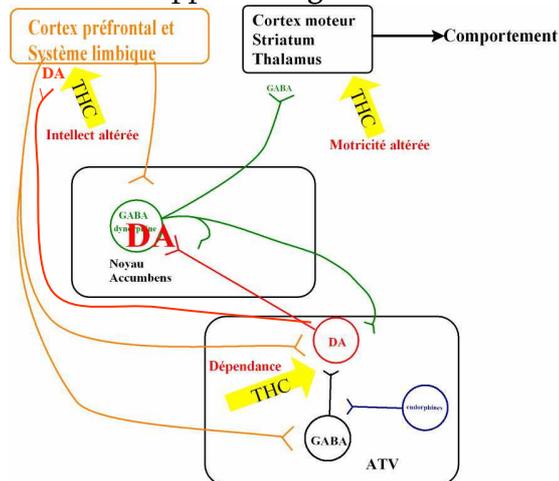
### Effets en usage aigu :

sur les neurones DAergiques de l'ATV

↳ Hédonisme et **dépendance**

• sur les neurones DAergiques innervant le cortex et l'hippocampe

↳ ↘ l'apprentissage et de la mémoire



### Toxicité en usage chronique :

↗ taille des cavités cérébrales → **atrophie du tissu cérébral**



• Neurotoxicité hippocampique → lésions mnésiques définitives

↳ D'autant plus grave que toxicomanie précoce (< 16 ans)

↘ flux sanguin cérébral par perte de fonction des CB1 vasculaires

→ ↘ métabolisme → troubles cognitifs persistants

**Sur la route : ≈13% des accidents mortels**

### Tolérance

- ↘ activité électrique des neurones DAergiques de l'ATV
  - ↘ sensibilité et nbr des CB1
- Augmentation dégradation hépatique du THC

**Syndrome de manque** psychique (anxiété, déprime, insomnie, perte d'appétit)

### 3) Les psychoses cannabiques

Consommation importante et prolongée ou chez sujets prédisposés

**Deux syndromes aigus rapidement réversibles:**

**S. confusionnel aigu** : altération sensorielle, amnésie, délire de persécution, agressivité

**S. Schizophréniforme** : paranoïa avec méfiance vis à vis de l'entourage

**Trouble psychotique chronique** : paranoïa ou mégalomanie, violence, régression intellectuelle (mnésique et cognitive), léthargie, dure pendant des années.

Le THC est un inducteur de la pathologie psychotique c/o une personne prédisposée



# V- LES OPIACES

Morphine, opium, héroïne, méthadone...

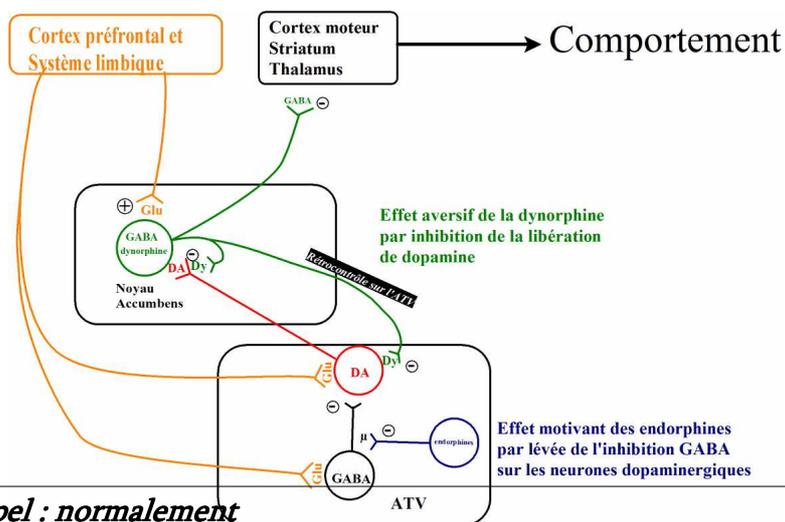
**Effets** : hédonique, psychotrope, démangeaisons, troubles des fonctions reproductrice, gastro-intestinale, respiratoire



## 1) Mécanisme d'action moléculaire

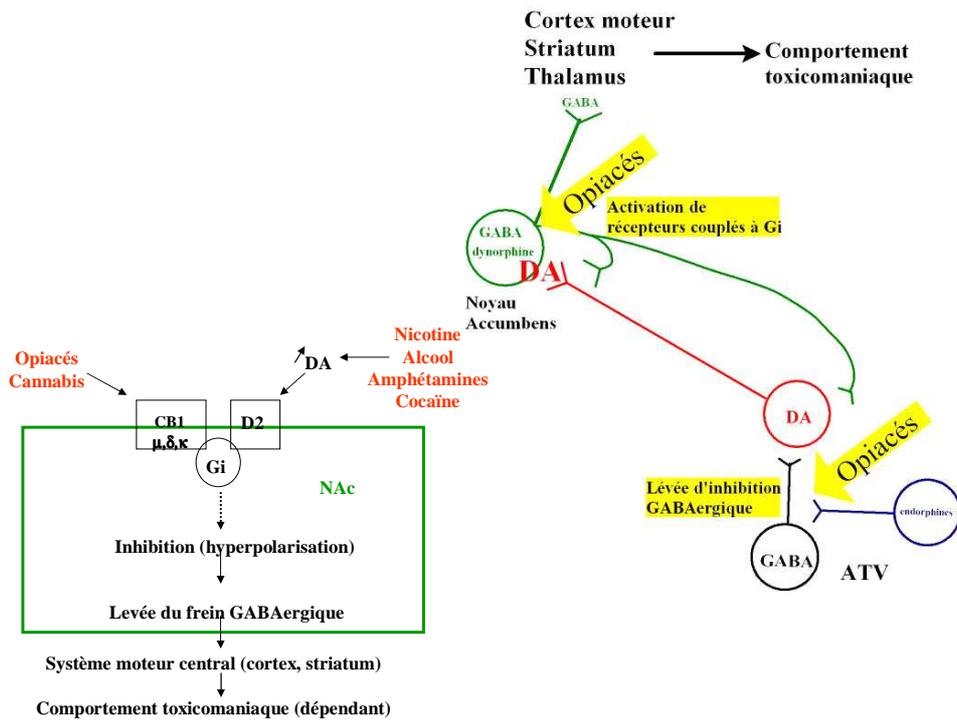
Se lient aux **récepteurs des endorphines** et **détournent le système des opiacés endogènes** impliqué dans la **motivation et de l'aversion (ATV-Nac)**

Récepteurs métabotropiques ➔ une inhibition de l'AC ➔ ➔ **hyperpolarisation**



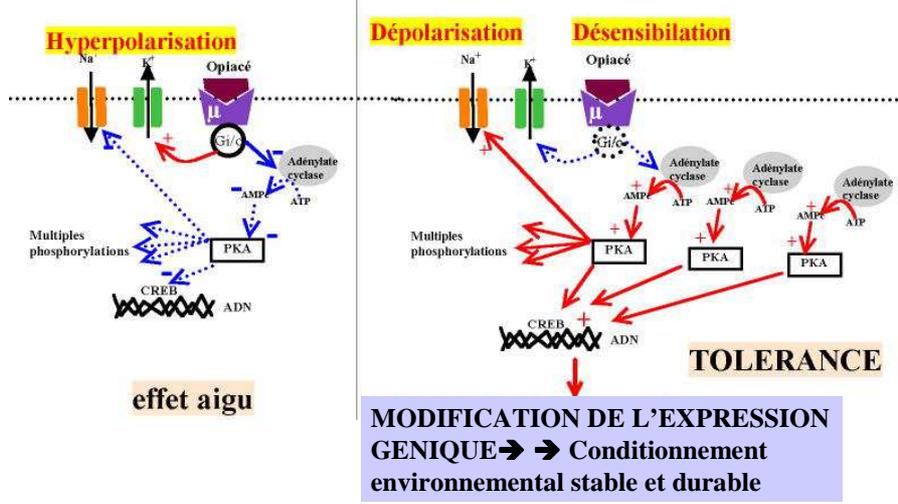
**Rappel : normalement**

- Les **endorphines** lèvent l'inhibition gabaergique dans l'ATV ➔ ➔ libération de DA dans le Nac ➔ **plaisir, motivation euphorie**
- Les **dynorphines** inhibent les neurones de l'ATV ➔ ➔ libération de DA dans le Nac ➔ **aversion**



### 3) Tolérance et Dépendance

**Tolérance** : ↗ dégradation hépatique, désensibilisation des récepteurs  $\mu$  et ↗ activité de l'AC → tentative de réduction de l'hyperpolarisation neuronale



**La dépendance** : activation récepteurs aux opiacés dans le NAc et dans l'ATV

Psychique et physique

Conditionnement environnemental très puissant et très stable (résultat d'une modification de l'expression génique, Cf. tolérance)

**Le manque** : la désensibilisation des récepteurs  $\mu$  et  $\uparrow$  activité de l'AC  $\rightarrow$  hyperexcitabilité neuronale (activation des canaux  $\text{Na}^+$ )

Dysphorie, insomnie et douleurs physiques, diarrhées, vomissements,  $\Delta T^\circ$ ,  $\Delta$  pression artérielle,

## VI- LES PSYCHOSTIMULANTS

Cocaïne, amphétamines et dérivés (crack, méthamphétamine, éphédrine, MDMA,...)

**Effets** : euphorie,  $\uparrow$  vigilance,  $\uparrow$  force et de la motricité,  $\downarrow$  perception de fatigue, abolition du sommeil.

Suivi d'un contrecoup : dysphorie, épuisement

**+** Effets orthosympathiques :  $\uparrow$  libération de NA :  $\uparrow$  rythmes cardiaque, vasodilatation et respiratoire bronchodilatation, hyperthermie, mydriase.



### 1) Mécanisme d'action moléculaire

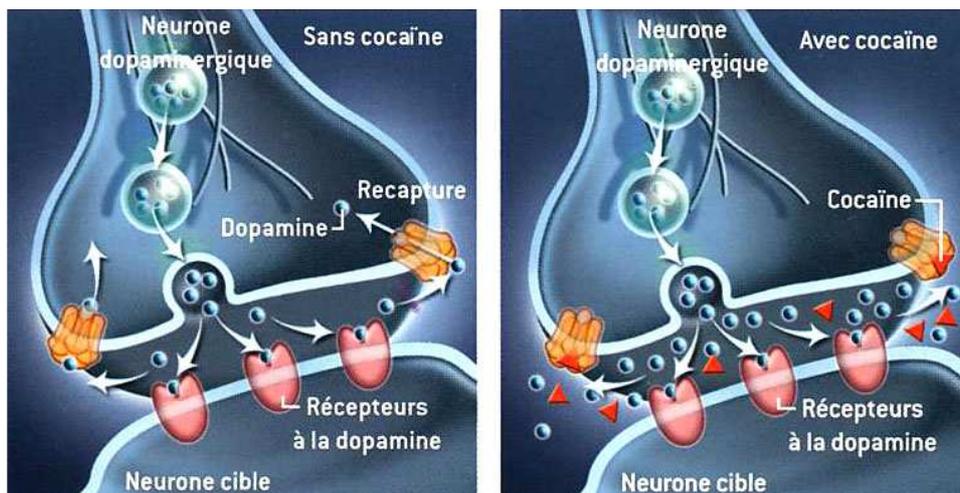
Les modes d'action diffèrent mais la cocaïne et les amphétamines ont des **effets psychostimulants communs dus à ↗ [NA] et [DA] dans la fente synaptique**

Au niveau du NAc, ↗ [DA] → dépendance

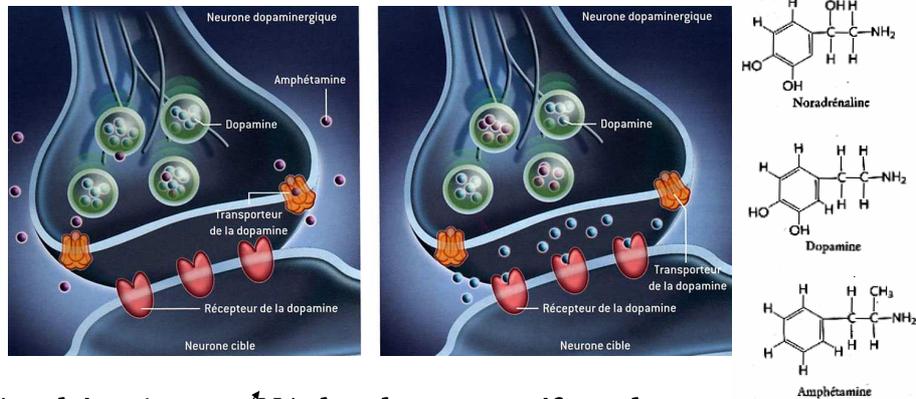
Au niveau du LC, ↗ [NA] → euphorie, ↗ vigilance et motricité

Au niveau des motoneurones, ↗ [NA] → ↗ force et ↘ fatigue

**La cocaïne** inhibe la recapture présynaptique de NA et DA (mais aussi de la 5HT)



**Les amphétamines** entrent dans la présynapse via le transporteur, inhibent la recapture, induisent la vidange des vésicules contenant les NT



Amphétamines → /NA dans le cortex préfrontal

↳ ATV/DA → NAc → Comportement toxicomaniaque

Double action

Amphétamines

## 2) Lésions somatiques et psychiques

**Somatique** : ➔hypertension et nécrose par ischémie (déficit sanguin) des muscles, cloisons nasales, App. Digestifs, reins et SN.

† par hémorragies cérébrales ou pulmonaires et par hyperthermie + déshydratation

**Psychique** : anxiété, délire paranoïaque, psychoses « schizophréniques » (hallucinations auditives) + hallucinations spécifiques: hallucinations tactiles expliquées par idées délirantes (examen et grattage compulsifs de la peau).



### 3) Tolérance et Dépendance

#### Tolérance

\ Transporteurs de DA \ Activité du circuit de renforcement

**Dépendance** essentiellement *psychique, très forte* et très stable.

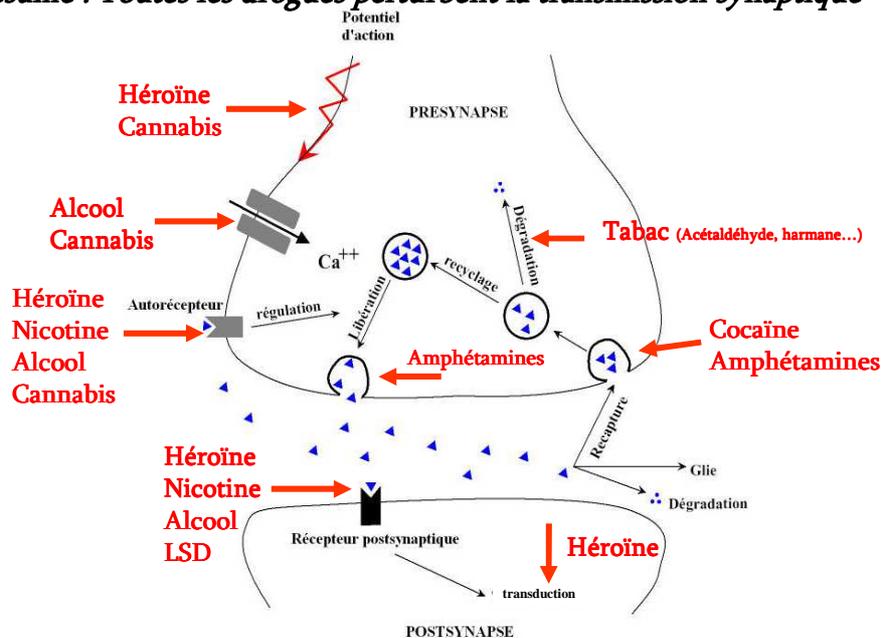
**Sevrage cocaïne** « *Crash* » (qq jours): irritabilité, anxiété, insomnie

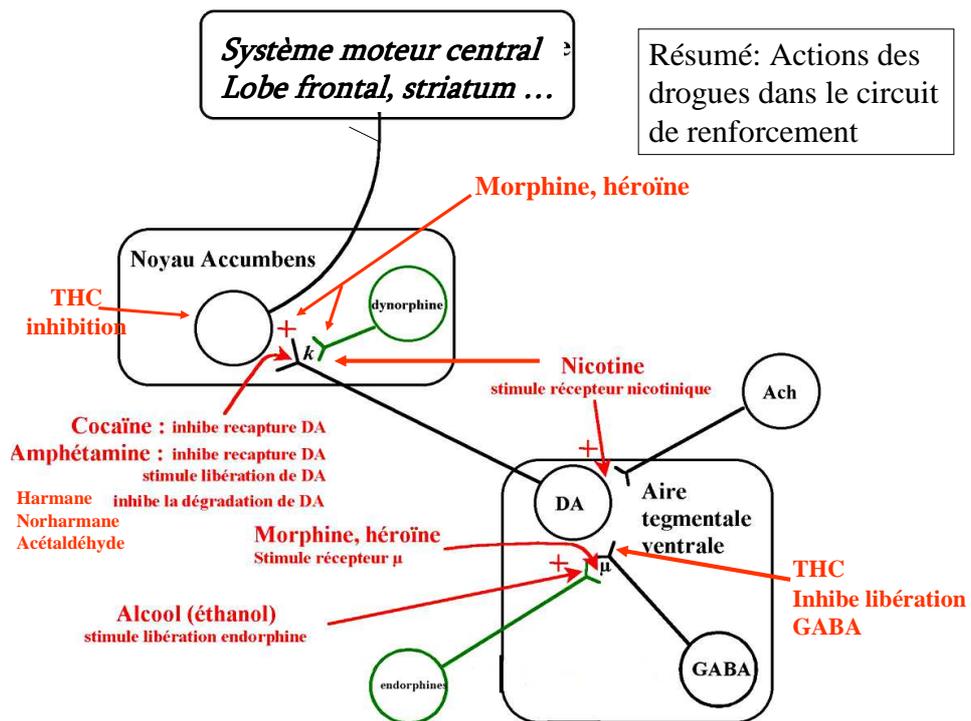
Sevrage proprement dit (qq semaines): anhédonie, fatigue généralisée, abêtissement.....Risques de rechute importants.

*Extinction* (indéfinie): le craving s'estompe peu à peu

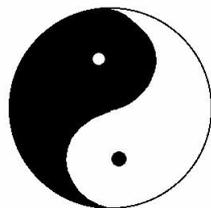
**Sevrage amphétamines** anxiété et hypermotricité alternant avec phases dépressives, insomnies, délirium dans cas extrêmes

**Résumé : Toutes les drogues perturbent la transmission synaptique**





## Chapitre 4: Drogues thérapeutiques et thérapies des addictions



# I- Les Dérivés Thérapeutiques des Drogues

## 1) Le cannabis thérapeutique ???

**Antianorexique:** stimule l'appétit par activation des CB1 hypothalamiques

**Analgésie :** activation des CB1 médullaires ➔ ➡ nociception. *Sativex cannabinoïde antalgique / sclérose en plaques (amm 2014); Dronabinol cannabinoïde synthétique /douleur chronique*

**Antiémétique et antinauséux:** ➡ effets secondaires des médicaments anticancéreux.

**Cataleptogène** (dépression motrice) : voie thérapeutique des troubles moteurs ?

**Anti-inflammatoire :** inhibition des cellules immunitaires

↳ **Pertinence de la « prescription » du cannabis c/o sidéens pour ➡ appétit et ➡ douleurs ????**

Nabilone (Canada): agoniste CB1 de synthèse, antiémétique anti nauséux et analgésique  
Dronabinol (USA) : THC antianorexique pour traiter les sidéens et anti émétique et anti nauséux lors chimiothérapie  
Ribomatant (Acompla®): antagoniste CB1 anorexigène (obésité)  
Pouvoir addictif ➔ patients à surveiller

## 2) Morphiniques thérapeutiques

### Analgésiques (Morphine) et antitussif

**Morphine :** meilleur analgésique connu, mais sa toxicité en limite l'usage.

**Codéine** (Méthylmorphine) et son dérivé Dihydrocodeine : analgésique et antitussif

**Tramadol** (Topalgic, Zaldiar, Ixprim): analgésique, agoniste récepteurs opiacés

**Traitement de l'héroïnomanie Méthadone et buprénorphine :**  
substitution à l'héroïne pour le sevrage, aide à la transition entre héroïnomanie et abstinence.



Hydrocodone (pas en France) analgésique et antitussif

### 3) Autres applications thérapeutiques

**Amphétamines** (benzédrine, méthédrine, maxiton, ritaline)

- ➔ dépression grave (parfois)
- ➔ obésité (effet anorexique)
- ➔ narcolepsie
- ➔ trouble du déficit de l'attention
- ➔ dilatation des bronches ➔ anti-asthme
- ➔ antiasthénique, antifatigue ➔ usage militaire, dopage



**Dérivés de la cocaïne** (lidocaïne, procaïne, tétracaïne...):  
anesthésiques locaux (bloquent la conduction de l'influx  
sensitif)

**Ethanol** : désinfectant antiseptique

**Kétamine** : anesthésique dissociatif, effet psychédélique

## II- Les traitements de l'addiction

### 1) Traitement de l'alcoolodépendance

**Antagonistes des récepteurs aux endorphines** car : l'alcool

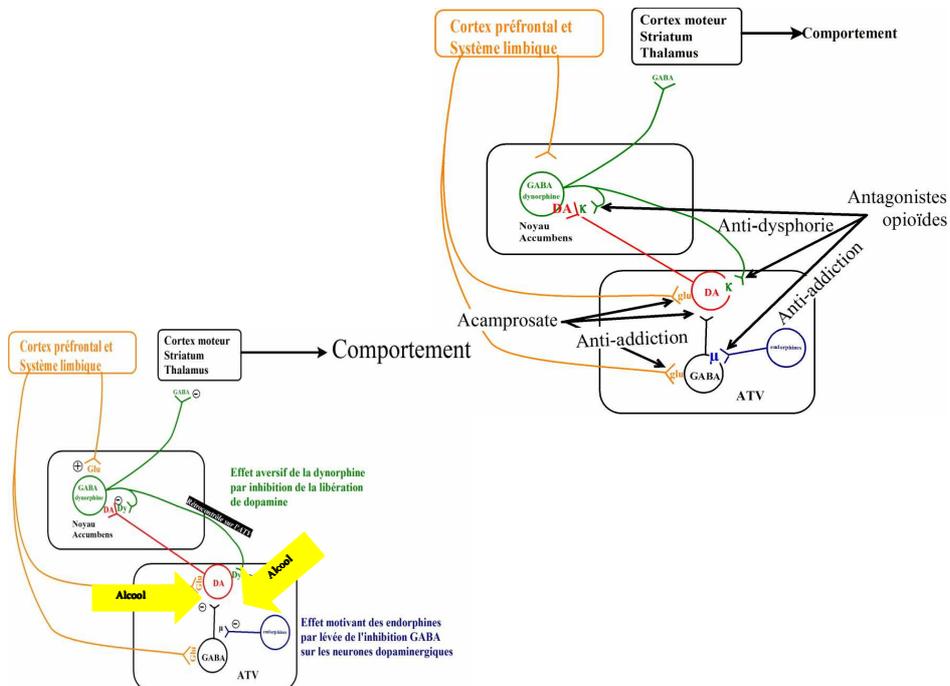
→ libération endorphines → levée frein gabaergique sur l'ATV → dépendance

La *naltrexone*: antagonistes non spécifique

Le *nalméfène* (à l'étude) antagoniste non spécifique, forte action anti  $\kappa$  : anti dysphorie → ↘ rechutes pendant le sevrage

L'acamprosate : **analogue du GABA** → contre la levée d'inhibition

Baclofène : **agoniste du récepteur GABA-B** → ↘ le craving

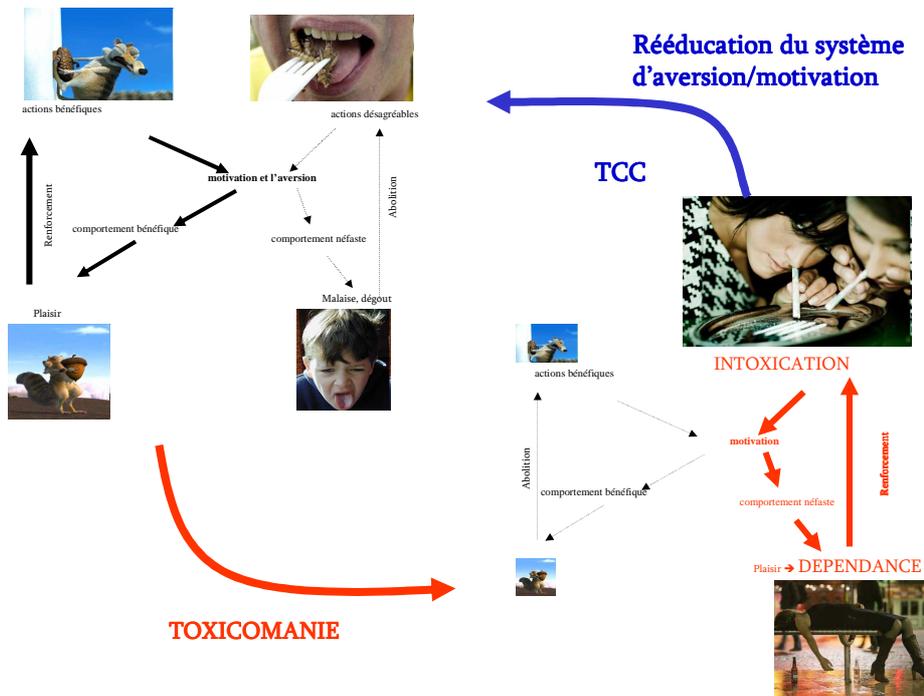


*Contre la rechute*

Disulfiram (Antabuse®, Espéral®) inhibe la dégradation hépatique, si récidive → malaise important (nausée, vomissement, vertige, douleurs, confusions mentales)

Thérapie comportementale et cognitive (TCC) et pharmacothérapie traitent le conditionnement environnemental

TCC → réduire le système de motivation cérébral en agissant sur les comportements à l'aide du raisonnement (l'addict apprend à réfléchir sur sa dépendance pour la surpasser)



## 2) Traitement de l'addiction à la cocaïne

Chimiothérapie et psychothérapie (accroît l'efficacité de la 1ere)

### Psychothérapie:

TCC et Soutien psychologique patient et famille

### Chimiothérapie:

**Substitution** avec le modafinil (anti narcoleptique), mime les effets de la cocaïne sans euphorie.

**Prévention de la rechute:** N-acétylcystéine (action glutamatergique): anti-craving, régule les déséquilibres glutamatergiques induit par la toxicomanie

## 3) Traitement du tabagisme

TCC + substitution par apport de nicotine (chewing gum, patch...) Varenicline (Champix) : analogue nicotinique qui réduisent la rechute

Bupropion (Zyban) inhibiteur de la recapture des catécholamines, traitement du sevrage

#### 4) Traitements à l'étude

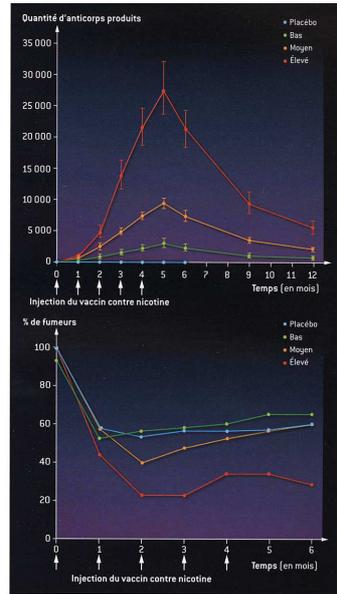
##### Vaccins

action curative (non préventive) stimule la production d'anticorps neutralisant la drogue avant son entrée dans le cerveau

Anti-cocaïne,  
Anti-nicotinique

##### Rimonabant ou SR 141716:

antagoniste CB1, traitement de l'addiction au cannabis mais aussi des autres drogues dont le tabagisme



#### Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis

David Nutt, Leifur A King, Lawrence D Phillips, on behalf of the Independent Scientific Committee on Drugs

Lancet 2010; 376: 1558-65

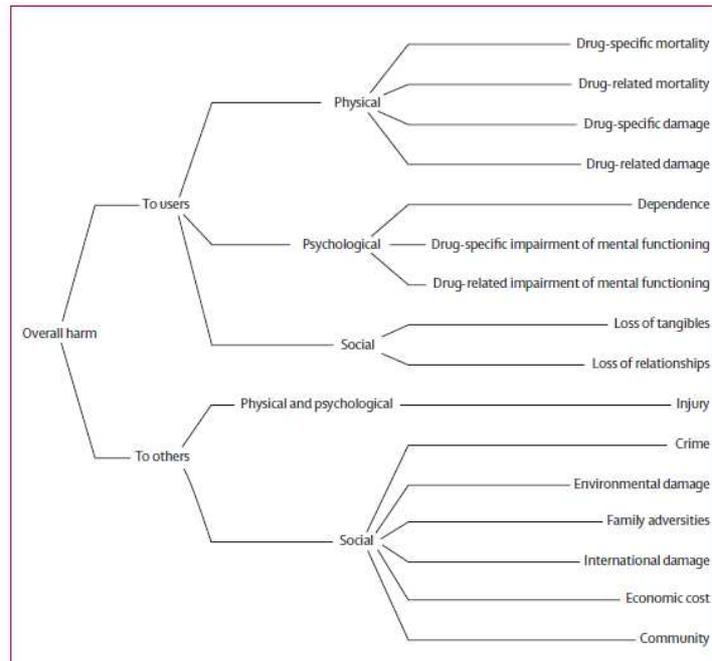
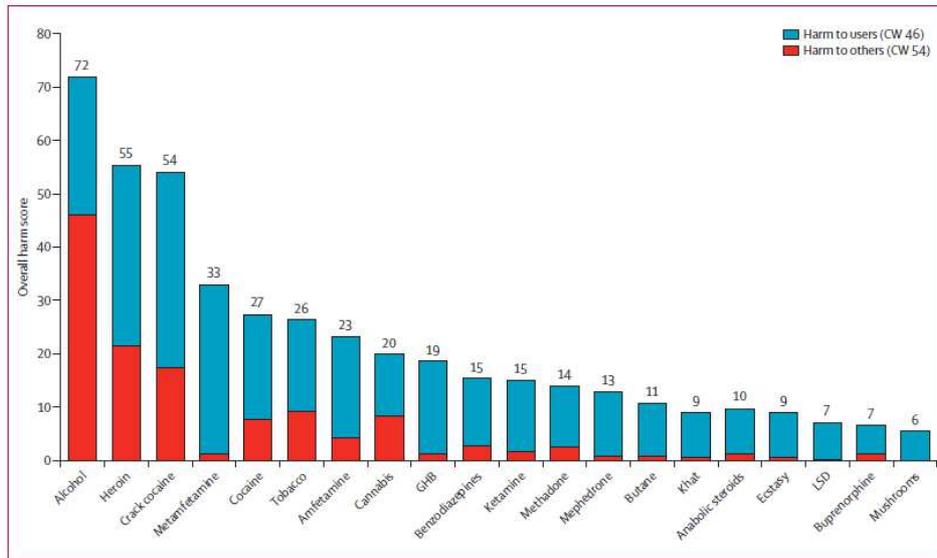


Figure 1: Evaluation criteria organised by harms to users and harms to others, and clustered under physical, psychological, and social effects



**Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others**  
 The weights after normalisation (0–100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW—cumulative weight. GHB— $\gamma$ -hydroxybutyric acid. LSD—lysergic acid diethylamide.

**Lancet 2010; 376: 1558–65**